
ANNEX
LIBRARY
B
012074



ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN WÜRZBURG, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN BADEN-BADEN, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN IN BADEN-BADEN

PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN BADEN-BADEN

Siebenundachtzigster Band

(Mit 10 Tabellen, 2 Figuren und 63 Kurven)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1920

Erstes und zweites Heft

Ausgegeben am 16. Juli 1920.

Drittes und viertes Heft

Ausgegeben am 27. August 1920

Fünftes und sechstes Heft

Ausgegeben am 24. September 1920.



I.

221. Über die stickstoffhaltigen Kohlenhydratverbindungen der Eiweißstoffe.

Von

O. Schmiedeberg.

1. Zweck und Ziel der Untersuchungen.

Die vorliegenden Untersuchungen sind im Anschluß an meine früheren Mitteilungen über stickstoffhaltige tierische Kohlenhydratabkömmlinge unternommen und bilden zugleich eine Fortsetzung der unter meiner Leitung von Leathes ausgeführten Untersuchungen über die Chemie der Ovarialmukoide.

Mein Bestreben war darauf gerichtet, diese Verbindungen, die als Gerüstsubstanzen im Tierreich weit verbreitet sind und auch im Pflanzenreich vorkommen, im reinen, namentlich eiweißfreien Zustande darzustellen, ihre Beziehungen zueinander und zu den Baustoffen des organischen Lebens kennen zu lernen. In letzterer Hinsicht beanspruchen die stickstoffhaltigen Kohlenhydratabkömmlinge als Komponenten von Eiweißstoffen ein besonderes Interesse.

Die Zergliederung oder der »Abbau« der Eiweißmoleküle ist durch die Untersuchungen von Emil Fischer schon recht weit fortgeschritten. Aber als Atomgruppen, die an dem Aufbau der Eiweißmoleküle beteiligt sind, haben die Kohlenhydratabkömmlinge bisher keine eingehendere Berücksichtigung gefunden und sind in dieser Beziehung noch fast unbekannt geblieben. Man weiß nur, daß beim Erhitzen verschiedener Eiweißstoffe und Eiweißverbindungen mit Salzsäure oder Schwefelsäure Produkte entstehen, welche Kupferoxyd in alkalischer Lösung reduzieren, darunter Glykosamin. Aber gerade diese Eiweißbestandteile haben nicht nur eine allgemeine biologische Bedeutung, sondern dürfen auch ein praktisches medizinisches Interesse beanspruchen.

Berzelius[1]) war der erste, der darauf aufmerksam machte, »daß aus dem Protein durch Salzsäure Ameisensäure und Huminsäure, durch Salpetersäure Oxalsäure und Zuckersäure hervorgebracht werden, also dieselben Produkte, welche jene Säuren aus dem Zucker hervorbringen«. »Seitdem wir zu ahnen angefangen haben,« fährt Berzelius fort, »daß der Zucker mit anderen organischen Oxyden auf eine solche Weise chemisch verbunden sein kann, daß er nicht erkennbar ist, so muß man diesen Leitfaden nicht aus dem Gesicht verlieren, wenn man auch nicht annehmen will, daß der Zucker ein Bestandteil des Proteins sei. Der Diabetes mellitus scheint zu zeigen, daß die Ausscheidung des Zuckers aus den proteinhaltigen Stoffen des Körpers durch organische Prozesse vor sich gehen könne.« Die Frage, ob und wie weit die Eiweißstoffe an der Bildung des »Zuckers« im Diabetes beteiligt seien, steht noch heute auf der Tagesordnung der Pathologen. Es ist allgemein anerkannt, daß im Diabetes aus Eiweiß Zucker gebildet wird, und dabei fragt es sich, ob er durch Abspaltung vorgebildeter Kohlenhydratmoleküle oder aus Eiweiß synthetisch entsteht[2]).

Ich teile nachstehend die Tatsachen mit, die ich im Laufe einer Reihe von Jahren über diesen Gegenstand habe ermitteln können. Es war meine Absicht, vor ihrer Veröffentlichung noch weitere Untersuchungen auszuführen, die zunächst darauf gerichtet sein sollten, ein geeigneteres Verfahren für die Darstellung größerer Mengen dieser Eiweißkomponenten auszuarbeiten, um dann an dem reichlicheren Material die Natur und die Eigenschaften dieser Substanzen näher festzustellen. Untersuchungen über das Vorkommen und die Mengen der letzteren in den verschiedenen Eiweißstoffen des Tier- und Pflanzenreichs hätten schließlich vielleicht einen Einblick in ihre Genese und ihre biologische Bedeutung gestattet. Nach dem Aufhören meiner Tätigkeit in Straßburg werde ich schon aus Mangel an den nötigen Mitteln und Hilfsmitteln nicht in der Lage sein, diese Untersuchungen weiter fortzuführen.

Bei den bisherigen Untersuchungen war es in keinem Falle gelungen, die mit Eiweiß verbundene Muttersubstanz der reduzierenden Spaltungsprodukte in völlig eiweißfreiem Zustande darzustellen, wie im folgenden näher gezeigt werden wird. Das gilt auch von den oben erwähnten Untersuchungen von Leathes[3]). Er hatte aus dem

---

1) Berzelius, Jahresbericht von Berzelius. »Im Deutschen herausgegeben von Wöhler.« 19. Jahrg., 1840, S. 655.

2) Vgl. Naunyn, Der Diabetes mellitus. 2. Aufl., 1906, S. 111, 173—174.

3) Leathes, Beiträge zur Chemie der Ovarialmukoide. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. 1899, Bd. 43, S. 245.

Paramucin von Ovarialflüssigkeit durch Pepsinverdauung und Behandeln mit Kupfer und Kali nach dem von mir bei der Isolierung der Chondroitinschwefelsäure angewandten Verfahren ein Kohlenhydratderivat erhalten, welches bei mäßigem Erhitzen mit Kupfer und Kali sich nicht violett färbte und daher eiweißfrei erschien, nach starkem Kochen aber die Biuretreaktion gab. Leathes mußte sich darauf beschränken, die Spaltungsprodukte dieser Substanz darzustellen und zu analysieren. Auch mir ist es in keinem Falle gelungen, aus Eieralbumin, Ovomukoid, Fibrin, Ovarialmukoid und Mucin durch das Kupfer-Kaliverfahren bei gewöhnlicher Temperatur das Kohlenhydrat frei von biuretartig reagierenden Bestandteilen zu erhalten, wie es bei der Chondroitinschwefelsäure aus Knorpel und dem Echinokokkenhyaloidin verhältnismäßig so leicht gelingt. Es hat auch Mühe und viel Zeit gekostet, bevor es bei den nachstehenden Untersuchungen möglich war, die Muttersubstanz der reduzierenden Spaltungsprodukte von allen biuretartig reagierenden Bestandteilen völlig frei zu machen und in eine für die Analyse geeignete Form zu bringen. Bei der näheren Untersuchung stellte sich heraus, daß dieser Kohlenhydratabkömmling, wenigstens beim Eieralbumin, dem Ovomukoid von Mörner und dem Pseudomucin, die gleiche elementare Zusammensetzung und im wesentlichen die gleichen Eigenschaften hat, wie das von mir aus der Wandung der Echinokokkenblasen dargestellte Hyaloidin[1]). Diese Benennung kann daher auch für die Bezeichnung des Eiweißkomponenten beibehalten werden.

2. Abspaltung des Hyaloidins durch Einwirkung von Alkalien auf hyaloidinhaltige Eiweißverbindungen.

Für meine Untersuchungen wandte ich anfangs nur das Eieralbumin an, wie es bis vor dem Kriege in der nötigen Menge und Beschaffenheit käuflich zu haben war. Die dabei gemachten Erfahrungen ließen sich dann auch für die Darstellung aus anderen hyaloidenhaltigen Eiweißverbindungen, namentlich aus dem Ovarialmukoid verwerten, wenn die Gelegenheit sich dazu bot. Die Behandlung mit Kupfer und Kali bei gewöhnlicher Temperatur lieferte verschiedene Präparate. Nach vielmaliger Fällung und Umfällung der Substanz aus kupfer- und kalihaltiger Lösung mit Alkohol stimmten die erhaltenen Substanzen im ganzen mit den Präparaten von Leathes überein, bei weniger oft wiederholter derartiger Behandlung hatten sie im allgemeinen die Beschaffenheit des

1) Über die chemische Zusammensetzung der Wandung der Echinokokkenblasen. Festschrift für Prof. Dr. O. Madelung, S. 29. Tübingen 1916.

Ovomukoids von Mörner. Solche Präparate geben neben der Biuretreaktion auch die Millonreaktion und enthalten bleischwärzenden Schwefel. Das Hyaloidin ist in ihnen mit richtigem Eiweiß verbunden, während in den Präparaten von Leathes, welche bloß die Biuretreaktion gaben, nur Reste von abgespaltenen Eiweißstoffen an dem Hyaloidin in fester Bindung zurückgeblieben sind. Man kann diese letztere Art von Hyaloidinverbindungen in Analogie mit den Mucinen und Mukoiden als Mukoidine bezeichnen.

Die weitere Abspaltung des Eiweißrestes erfolgt erst durch die Einwirkung konzentrierteren Kalis bei höherer Temperatur. Dieser Umstand beweist, daß das Hyaloidin nicht locker an dem Eiweiß haftet, sondern fest mit ihm verbunden ist und einen wahren Komponenten desselben bildet. Die Abspaltung geht auch nicht glatt vonstatten. Es entstehen dabei große Mengen brauner oder schwarzbrauner, huminartiger Massen, die in Alkalien löslich sind und aus den Lösungen durch Säuren gefüllt werden. Bei mäßigerer Einwirkung des Kalis geben diese Substanzen noch die Biuretreaktion und reduzieren nach dem Kochen mit Salzsäure Kupferoxyd in alkalischer Lösnng sehr stark. Bei weiterer Einwirkung des Kalis werden sie in gewöhnliche melanoide Substanzen umgewandelt. Dabei aber wird das Hyaloidin fast vollständig zersetzt, so daß schließlich nur sehr wenig unverändertes Hyaloidin für die weitere Isolierung und Reindarstellung übrig bleibt. Auch dabei geht noch ein großer Teil verloren, und man muß zufrieden sein, wenn man aus ein paar hundert Gramm Eiweiß einige Dezigramm einer analysierbaren Hyaloidinverbindung erhält. Auch dieses Ziel war nur schwer zu erreichen.

Vor der Behandlung mit Kali wurde das käufliche Eiweiß in Wasser gelöst, die unlöslichen Beimengungen nach dem Absetzen durch Abgießen der Flüssigkeit entfernt und die Lösung entweder direkt mit Kali behandelt oder noch weiter mit viel Wasser verdünnt, im Dampfstrom koaguliert, die Flüssigkeit vom Koagulum abfiltriert und dieses mit heißem Wasser ausgewaschen. Filtrat und Waschwasser wurden für die Darstellung von Mörners Ovomukoid benutzt.

Das Koagulum wird in Kalilauge von 2—3% gebracht und bei gewöhnlicher Temperatur so lange stehen gelassen, bis alles gelöst ist, sodann der Kaligehalt dieser oder der ursprünglichen Eiweißlösung auf 10% erhöht und die Flüssigkeit zur Abspaltung des Hyaloidins 4—5 Stunden lang unter Erneuerung des verdampfenden Wassers und sorgfältiger Vermeidung des Anbrennens im Sieden er-

halten. Die Abspaltung des Hyaloidins erfolgt dabei keineswegs vollständig. Ein Teil behält noch die Mukoidinform, ein anderer hat schon unter Bildung von Melanoidinsubstanzen eine weitere Veränderung oder Zersetzung erfahren.

Wenn man den Kaligehalt auf 20% erhöht und so lange erhitzt, bis das Eiweiß so weit verändert ist, daß beim Ansäuern einer verdünnten Probe der Flüssigkeit mit Essigsäure kein Niederschlag mehr entsteht, so ist zwar eine vollständige Abspaltung des Hyaloidins von den Eiweißresten erfolgt, zugleich hat aber auch das Hyaloidin eine so weitgehende Zersetzung erfahren, daß seine Isolierung und Reindarstellung nicht mehr lohnt.

Auch die Versuche, die Abspaltung durch 20—30 Minuten langes Sieden oder 2—3stündiges Erhitzen des Eiweißes auf dem Wasserbade bei 70—80° mit einem Salzsäuregehalt der Flüssigkeit von 1—2% hatte kein befriedigendes Ergebnis. Es entstehen dabei zwar weniger Melanoidinsubstanzen als beim Erhitzen mit Kali, und es ist auch freies Hyaloidin vorhanden, ein anderer Anteil bleibt an geronnenes Eiweiß gebunden, aber der größte Teil desselben ist unter Bildung reduzierender Substanz weiter gespalten. Die letztere scheint kein Glykosamin und keine Monohexose zu sein. Es gelingt aus der vom geronnenen Eiweiß abfiltrierten Flüssigkeit nach dem Neutralisieren mit Kali, Ansäuern mit Essigsäure, Zusatz von Kupferacetat und Fällen mit Kali das Hyaloidin zu isolieren. Aber die Ausbeute lohnt die umständliche Arbeit nicht.

3. Trennung des Hyaloidins von Mukoidin- und Melanoidinsubstanzen.

Ich blieb daher bei der angegebenen Abspaltung mit Kali in der Siedhitze. Die alkalische Flüssigkeit wird nach dem Erkalten mit Essigsäure schwach angesäuert, von dem Eiweißniederschlag abfiltriert und dieser mit heißem Wasser gewaschen. Aus dem Filtrat und Waschwasser läßt sich nach Einengen auf dem Wasserbade durch das Kupfer-Kaliverfahren und vielmalige Fällungen mit Alkohol das Eiweiß vollständig entfernen, so daß der Alkohol zuletzt farblos bleibt oder nur eine ganz geringe violette Färbung der Biuretreaktion zeigt. Man erhält in dieser Weise eine Kupferverbindung, die aus einem Gemenge von Hyaloidin-, Mukoidin- und Melanoidinkupfer besteht. Man kann aus diesem Gemenge das Hyaloidin am sichersten mit Hilfe von Wasserstoffsuperoxyd isolieren, einem Verfahren, das weiter unten näher beschrieben werden wird.

Die ersten analysierbaren Hyaloidinpräparate erhielt ich aus der mit Kali gekochten, mit Essigsäure neutralisierten und vom Eiweiß abfiltrierten Flüssigkeit mittels Bleifällungen. Dieses Verfahren

beruht darauf, daß das Hyaloidin seines mehr basischen als neutralen Charakters wegen in schwach alkalischen, essigsaures Blei enthaltenden Flüssigkeiten in Lösung bleibt, während das noch die Biuretreaktion gebende Hyaloidin, also die Mukoidine im allgemeinen, und besonders die Melanoidinsubstanzen weit leichter durch Blei gefällt werden. Man verfährt dabei folgendermaßen.

Die in der oben angegebenen Weise nach dem Kochen des Eiweißes mit Kali, Ansäuern mit Essigsäure, Abfiltrieren vom Eiweißniederschlag erhaltene Flüssigkeit samt Waschwasser wird mit basisch essigsaurem Blei versetzt, derart, daß sie schwach alkalisch reagiert, was man nötigenfalls durch Zusatz von Ammoniak unter Umrühren erreicht. Dabei bildet sich ein Niederschlag, der die leichter fällbaren Zersetzungsprodukte des Eiweißes, darunter auch Schwefelblei, enthält. Man läßt die Flüssigkeit stehen, bis sie völlig klar geworden ist, gießt sie ab, filtriert den Rest von dem Niederschlag ab und fällt aus ihr mit Bleiessig und einem großen Überschuß von Ammoniak das Hyaloidin aus. Die Bleiverbindung wird durch Abgießen und auf dem Filter gewaschen und in Essigsäure gelöst. Dabei bleiben, wenn von letzterer kein Überschuß angewendet wird, eiweißhaltige Stoffe und Melanoidinsubstanzen zum großen Teil ungelöst. Aus dem Filtrat wird wieder nach Zusatz von ein wenig Bleiessig durch viel Ammoniak das Hyaloidin gefällt, der Niederschlag auf dem Filter ausgewaschen und nochmals in Essigsäure gelöst. Wenn die Lösung noch bräunlich gefärbt erscheint, so neutralisiert man sie in derselben Weise wie schon angegeben, unter Umrühren mit so viel Ammoniak, daß eine Trübung der Flüssigkeit und ein geringer Niederschlag entstehen. Auch kann man Tierkohle zusetzen und dann nach gutem Umrühren und einigem Stehen filtrieren. Die Kohle haftet am Niederschlag und geht infolgedessen nicht durch das Filter.

In dieser Weise gelingt es, die Melanoidinsubstanzen bis auf geringe Reste zu entfernen, so daß die Flüssigkeit meist nur schwach gelblich gefärbt erscheint.

Man fällt die Bleiverbindung zum letztenmal mit Ammonik, wäscht sie gut auf dem Filter aus und zerlegt sie durch Kaliumkarbonat in Bleikarbonat und freies Hyaloidin. Wenn an dem Bleiniederschlag nach dem Auswaschen noch viel Ammoniak haftet, so führt man es durch Einleiten von Kohlensäure in das Karbonat über. Die vom Bleikarbonat abfiltrierte Flüssigkeit wird mit Essigsäure schwach angesäuert, falls sie etwas Blei enthält, Schwefelwasser eingeleitet, Kupferacetat hinzugefügt, von den

Schwefelmetallen abfiltriert und unter weiterem reichlichen Zusatz von Kupferacetat auf dem Wasserbade bei mäßiger Temperatur bis zur Sirupkonsistenz eingedampft. Der Kupfergehalt und die Konzentration dieser Masse müssen so bemessen sein, daß auf Zusatz einer reichlichen Menge konzentrierter alkoholischer Kalilösung und 2—3 Volum Alkohol ein breiartiger bläulicher Niederschlag entsteht und die darüber stehende Flüssigkeit mehr oder weniger bräunlich oder violett gefärbt erscheint, aber ganz klar ist. Es kann das vorher an einer Probe festgestellt werden.

Die alkoholische Flüssigkeit wird dann abgegossen, der Niederschlag mit Alkohol durchgeknetet oder durchgerührt, in ein wenig Wasser gelöst, Kali hinzugefügt, wieder mit Alkohol gefällt und durch Abgießen oder auf dem Filter mit verdünntem Alkohol gewaschen. Meist muß man das Lösen in sehr wenig Wasser und das Fällen mit Alkohol einigemal wiederholen, bis die alkoholische Flüssigkeit farblos bleibt.

Das so weit von eiweißartigen und melanoiden Stoffen befreite Hyaloidin kann nach dem Lösen in Essigsäure und Fällen mit einem Überschuß von Kali mit Wasser oder kalihaltigem Wasser ohne Alkohol ausgewaschen werden. Dabei werden etwa noch vorhandene Reste biuretartig reagierender Verbindungen leichter entfernt, als beim Waschen mit Alkohol. Bei geringerem Kupfergehalt des gefällten Hyaloidins ist das Waschwasser mehr oder weniger stark blau gefärbt, weil das Hyaloidin in alkalischem Wasser etwas Kupfer in Lösung hält. Ein Zusatz von Kali und etwas Alkohol zum Waschwasser verhindert diese Lösung des Hyaloidins.

Die in der vorstehend angegebenen Weise gereinigte, alkalische Kupferverbindung des Hyaloidins wird in möglichst wenig Essigsäure gelöst, wobei Melanoidine und biuretartig reagierende Substanzen, wenn die letzteren noch vorhanden sind, zum Teil wenigstens ungelöst bleiben. Durch Zusatz von ein wenig Alkohol kann die Ausscheidung dieser Stoffe noch begünstigt werden. Aus dem klaren Filtrat wird die Kupferverbindung wieder durch Alkohol gefällt und ausgewaschen. Wenn es gelingt, das Hyaloidin nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren vollständig von jeder Spur von biuretartig reagierenden Stoffen zu befreien, so kommt es jetzt nur noch darauf an, die letzten Reste melanoidiner Stoffe zu entfernen, was verhältnismäßig leicht ist.

Zunächst muß der größte Teil des Kupfers aus der Verbindung entfernt werden. Das geschieht in der von mir bei der

Darstellung des Hyaloidin aus Echinokokken beschriebenen Weise[1]). Man löst die Verbindung in einer geringen Menge konzentrierter Essigsäure, fügt so viel Alkohol hinzu, daß noch keine Ausscheidung von Hyaloidin erfolgt, läßt bis zum anderen Tage zum Auskristallisieren von Kupferacetaten stehen und fällt aus der abgegossenen Flüssigkeit das Hyaloidin mit viel absolutem Alkohol. Wenn der Niederschlag nach dem Auswaschen mit Alkohol auf einem Filter noch stark kupferhaltig ist, so wird er unter Zusatz von Essigsäure in möglichst wenig Wasser gelöst, von neuem mit Alkohol gefällt und wieder auf einem Filter gewaschen. Aus diesem kupferarmen Hyaloidin werden die letzten fremdartigen Beimengungen durch fraktionierte Fällungen mit Alkohol aus der stark essigsäurehaltigen Lösung entfernt. Man setzt zu dieser so viel Alkohol zu, daß keine Fällung, sondern nur eine stärkere Trübung entsteht und läßt die Flüssigkeit 1—2 Tage stehen, bis sich die trübenden Bestandteile als flockige oder sirupartige Masse am Boden des Glases abgesetzt haben und die Flüssigkeit ganz klar geworden ist. Sie wird dann abgegossen oder abfiltriert, mit Alkohol gefällt, der Niederschlag auf einem aschefreien Filter mit Alkohol gewaschen und nach dem Abpressen des letzteren mit wenig Wasser und so viel Essigsäure behandelt, daß das Hyalin gelöst wird, von den schwachbräunlichen Beimengungen dagegen möglichst viel ungelöst bleibt. Man setzt wieder Alkohol bis zur Trübung der Flüssigkeit zu, läßt sie stehen und fällt, wenn sie klar geworden ist, wieder mit starkem Alkohol. Man wiederholt, wenn nötig, das Lösen und Fällen, bis das gefällte, kupferhaltige Hyaloidin nicht mehr bräunlich, sondern rein grünlich gefärbt erscheint.

4. Darstellung der kupfer- und chlorhaltigen Hyaloidinverbindung.

Durch diese Fällungen wird auch das Kali entfernt. Um das Hyaloidin auch von der Essigsäure zu befreien, wird es nach der letzten Fällung in möglichst wenig Salzsäure gelöst, etwas Kupferchlorid zugesetzt, mit absolutem Alkohol gefällt und mit diesem auf einem gehärteten Filter gewaschen. Der Zusatz von Kupferchlorid hat den Zweck, jeden Rest von Kali, wenn dieses an Hyaloidin gebunden noch zurückgeblieben sein sollte, durch Umsetzung mit dem überschüssigen Kupferchlorid zu entfernen. Auch nach tagelangem Waschen enthält der abtropfende Alkohol noch

1) a. a. O. oben S. 3.

Chlor. Schließlich bleibt die Menge des letzteren im Alkohol konstant. Verdünnt man den Alkohol mit Wasser und setzt etwas Salpetersäure hinzu, so entsteht keine Fällung von Chlorsilber, sondern nur eine an Stärke gleichbleibende opalisierende Trübung der Flüssigkeit. Das Chlor wird allmählich infolge von Dissoziation zusammen mit ein wenig von der Substanz fortgewaschen, und es würde vielleicht gelingen, diese durch wochenlanges Waschen vollständig vom Chlor zu befreien, wie es von mir früher bei der Darstellung von chondroitinschwefelsaurem Kupfer erreicht wurde. Aber dabei wäre viel von dem Hyaloidin verloren gegangen. So mußte dieses als Kupfer- und Chlorverbindung analysiert werden, wie die noch die Biuretreaktion gebenden Präparate von Leathes.

5. Darstellung des Hyaloidins aus Ovarialflüssigkeit mit Hilfe von Wasserstoffsuperoxyd.

Die Darstellung der kupfer- und chlorhaltigen Hyaloidinpräparate aus Ovarialflüssigkeiten erfolgte anfangs in der vorstehend beschriebenen Weise mit oder ohne Fällungen mit Blei, aber immer ohne die von Leathes angewandte Pepsinverdauung. Ich habe diese vermieden, um aus der Magenschleimhaut stammende Mukoidsubstanzen fern zu halten. Später fand ich, daß das Wasserstoffsuperoxyd nicht nur auf die melanoiden Stoffe bleichend und zerstörend wirkt, sondern auch die Abspaltung der biuretartig reagierenden Substanzen begünstigt und sie ebenfalls zerstört.

Mit Ovarialflüssigkeiten verschiedener Beschaffenheit hat mich mein Kollege Herr Professor Fehling in zahlreichen Fällen zu versorgen die Freundlichkeit gehabt. In keinem Falle konnte ich in diesen Flüssigkeiten freies Hyaloidin nachweisen. Stets war es wie im Eieralbumin fest an eine Eiweißsubstanz gebunden.

Bei der Darstellung verfährt man zunächst in der vorstehend bei Anwendung von Eieralbumin beschriebenen Weise. Doch kann man zur Einschränkung der Melanoidinbildung während des Kochens mit Kali einige Male Wasserstoffsuperoxyd zusetzen, wobei sich reichliche Mengen von Sauerstoff entwickeln und die Flüssigkeit leicht überschäumen machen. Nach dem Kochen und Ansäuern mit Essigsäure wird die von den ausgeschiedenen Eiweißmassen abfiltrierte Flüssigkeit auf dem Wasserbade zur Sirupkonsistenz eingedampft, wie angegeben mit Kupfer, Kali und Alkohol behandelt, bis dieser nicht mehr oder nur wenig violett gefärbt wird.

Man bringt die mit Alkohol gefällte, alkalische Kupferverbindung in kalihaltiges Wasser, worin sie sich, dem oben (S. 7) Ge-

sagten entsprechend, bei reichlichem Kupfergehalt nur wenig löst, setzt zu der Flüssigkeit Wasserstoffsuperoxyd zu, läßt stehen, wiederholt den Zusatz des letzteren etwa alle halbe Tage, bis nach höchstens 2—3 Tagen die blaue Kupferfärbung verschwunden und die Flüssigkeit gelb geworden ist.

Aus dieser Flüssigkeit, in welcher meist ein Teil des Hyaloidins ungelöst sich findet, wird nach vorherigem Ansäuern mit Essigsäure und Zusatz von ein wenig Kupferacetat das Hyaloidin mit Kali und Alkohol als Kupferverbindung gefällt, wenn nötig in wenig Wasser gelöst und von neuem gefällt, dann in der angegebenen Weise aus der Lösung in Essigsäure mit absolutem Alkohol gefällt, umgefällt und schließlich in die kupfer- und chlorhaltige Verbindung übergeführt.

Den Vorgang bei der Einwirkung des Wassersuperoxyds habe ich nicht eingehender untersuchen können. Die erwähnte gelbe Farbe der Flüssigkeit ist wohl von einer löslichen Kupferoxydulverbindung abhängig. Bei der Fällung des Kupferhyaloidins aus den alkalischen Lösungen mit Alkohol wird die gelbfärbende Substanz nicht gefällt und kann daher leicht entfernt werden. Es sei noch erwähnt, daß es mir bisher nicht gelungen ist, direkt aus den Eiweißstoffen das Hyaloidin durch Wassersuperoxyd frei zu machen. Vielleicht waren die angewendeten Mengen des letzteren zu gering dazu.

Das Hyaloidin wird von dem Wasserstoffsuperoxyd nicht angegriffen. Die unter Anwendung des letzteren dargestellte kupfer- und chlorhaltige Verbindung des Hyaloidins ist die gleiche wie bei der Darstellung ohne Wasserstoffsuperoxyd.

6. Die elementare Zusammensetzung des Hyaloidins aus Ovarialflüssigkeit.

Präparat 1. Dieses kupfer- und chlorhaltige Hyaloidin war aus verschiedenen Ovarialflüssigkeiten dargestellt und bildete ein grünliches Pulver, welches vor der Analyse 3½ Monate über Schwefelsäure gestanden hatte und sich nach dieser Zeit leicht zu einer schwach grünlichen, etwas opalisierenden, neutral reagierenden Flüssigkeit löste, die nach Zusatz von etwas Kali rein blau erschien.

Die Analyse gab folgende Zahlenwerte:

	1	2	Mittel
C	38,32	38,19	38,25
H	5,51	5,28	5,39
N	3,47	3,20	3,33
Cu	10,23	10,14	10,18
Cl	2,82	2,89	2,85

Der Bildung der Formel wurde das Atomverhältnis N : C = 1 : 13 wie im Echinokokkenhyaloidin zugrunde gelegt, das Cl als $CuCl_2$ und der Rest des Cu in salzartiger Bindung den H substituierend berechnet. Dies führte zu folgender Formel:



(I.) $C_{26}H_{44}CuN_2O_{20} + 0{,}3\,(CuCl_2) + {}^1/_4 H_2O$. Mol.-G. 813.

	Berechnet	Gefunden
C	38,37	38,25
H	5,52	5,39
N	3,44	3,33
Cu	10,16	10,18
Cl	2,62	2,85

Die kupfer- und chlorfreie Substanz hat demnach die Zusammensetzung:



$$C_{26}H_{46}N_2O_{20} + {}^1/_4 H_2O.$$

Berechnet man nach Abzug des Kupfers und Chlors unter Berücksichtigung des vom Kupfer substituierten Wasserstoffs die Zahlenwerte wieder auf 100, so erhält man für diese Zahlen die Formel:



(II.) $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$. Mol.-G. 706,5.

	Berechnet	Gefunden
C	44,16	44,02
H	6,57	6,50
N	3,96	3,83

Für das Hyaloidin aus Echinokokken ergaben die Analysenzahlen drei Formeln[1]), die sich nur durch ihren Wassergehalt voneinander unterscheiden:

a) $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$
b) $C_{26}H_{44}N_2O_{19}$
c) $C_{26}H_{42}N_2O_{18}$

Nach der vorstehenden Formel II hat dieser Kohlenhydratabkömmling aus dem Ovarialmukoid die gleiche elementare Zusammensetzung wie das Echinokokkenhyaloidin der Formel a). Da die Präparate von Leathes[2]) aus dem gleichen Material und im wesentlichen in derselben Weise dargestellt sind, wie die Substanz der Formel II, so hat ihr Kohlenhydratbestandteil die gleiche Zusammensetzung wie die letztere und wie das Hyaloidin aus Echinokokken,

1) Über die chemische Zusammensetzung der Wandung der Echinokokkenblasen a. a. O. oben S. 3.

2) Leathes, a. a. O. oben S. 2.

nur war dieser Bestandteil in den Präparaten von Leathes noch fest mit einer geringen Menge einer protaminartigen Substanz verbunden, von welcher nachstehend noch weiter die Rede sein wird. Diese drei Substanzen geben nicht bloß die gleiche elementare Zusammensetzung, sondern stimmen auch in ihrem übrigen Verhalten miteinander überein. Durch kurzes Kochen mit verdünnter Salzsäure wurde der biuretartig reagierende Bestandteil abgespalten, und Leathes erhielt das von ihm Paramukosin genannte Spaltungsprodukt von der Zusammensetzung $C_{12}H_{23}NO_{10}$, und aus diesem durch Erhitzen im Rohr mit konzentrierter Salzsäure auf 110° Glykosamin und eine nicht gärungsfähige Zuckerart. Auch Steudel[1]) fand, daß der aus Ovarialparamucin und Submaxillarmucin durch verdünnte Säuren abspaltbare, reduzierende Körper noch kein Glykosamin ist, daß letzteres aus ihm vielmehr erst beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure abgespalten wird.

Das Echinokokkenhyaloidin gibt bei der vollständigen Spaltung durch Erhitzen im Rohr mit konzentrierter Salzsäure auf 110° ebenfalls Glykosamin und eine nicht gärungsfähige Zuckerart, die nach ihren Reaktionen eine Hexose ist. Man kann daher mit Sicherheit annehmen, daß der Kohlenhydratabkömmling aus den Ovarialflüssigkeiten identisch ist mit dem Hyaloidin aus den Echinokokkenblasen.

Es kommt aber noch ein weiteres Spaltungsprodukt des Hyaloidins in Betracht. S. Fränkel[2]) stellte aus ovomukoidfreiem Eieralbumin oder Globulin durch Kochen mit Baryt oder durch 14 Tage lange Pepsinverdauung das Albamin dar, welches die Zusammensetzung $C_{12}H_{24}N_2O_9$ hatte und Kupferoxyd in alkalischer Lösung erst nach dem Kochen mit Salzsäure reduzierte. Das Spaltungsprodukt des Albamins gab ein Osazon vom Schmelzpunkt 204°. Fränkel hält das Albamin für eine Glykosaminbiose.

Langstein[3]) erhielt die gleiche Substanz aus krystallisiertem Eieralbumin, das er 2 Jahre lang der Verdauung mit Schwefelsäure von 1% und Pepsin unterworfen hatte. Es gab die Molischsche Reaktion mit α-Naphtol und bei der Spaltung 80% reduzierende Substanz auf Glykosamin berechnet. Als Diglykosamin hätte es

1) Steudel, Über eine neue Methode zum Nachweis von Glykosamin und ihre Anwendung auf die Spaltungsprodukte der Mucine. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1901, Bd. 34, S. 353.

2) S. Fränkel, Über die Reindarstellung der sogenannten Kohlenhydratgruppe des Eiweißes. Sitzungsber. d. math.-naturwissenschaftl. Kl. d. k. Akad. d. Wissensch. in Wien 1898, Bd. 107, Abt. IIb, S. 819.

3) Langstein, Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. und Path. 1902, Bd. 2, S. 229. Ergebnisse der Physiologie, 1902. I. 1. S. 95.

105% geben müssen. Die Spaltung war wahrscheinlich unvollständig. Man darf wohl als sicher annehmen, daß das Albamin aus dem Hyaloidin des Eiweißes stammt.

7. Das Reduktionsvermögen des Hyaloidins.

Die Identität des Hyaloidin aus den Ovarialflüssigkeiten mit dem aus den Echinokokken wird auch durch ihr gleiches Reduktionsvermögen nach dem Kochen mit Salzsäure bestätigt. Die Ausführung der Reduktionsversuche geschah in der Weise, daß das in mäßig konzentrierter Salzsäure gelöste Hyaloidin so lange im Sieden erhalten wurde, bis durch die Verdunstung des Wassers die Konzentration der Salzsäure so groß war, daß mit den Dämpfen reichliche Mengen von Chlorwasserstoff entwichen. Bei dieser Art des Kochens mit Salzsäure, also unter zunehmender Konzentration der letzteren, war in verschiedenen Versuchen mit derselben Substanz die unter diesen Umständen erreichbare Menge des reduzierten Kupferoxyds konstant. Das nach dem Neutralisieren der Flüssigkeit und Kochen mit alkalischer Mannit-Kupferlösung ausgeschiedene Kupferoxydul wurde auf einem aschefreien Filter ausgewaschen und als Kupferoxyd gewogen. Wie das Hyaloidin aus Echinokokken, reduziert auch das aus den Ovarialflüssigkeiten Kupferoxyd schon vor dem Kochen mit der Säure, aber viel schwächer als das letztere.

1. 0,0620 g der kupfer- und chlorhaltigen, analysierten Substanz, entsprechend 0,0537 g Hyaloidin, von der Zusammensetzung $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$ wurden zuerst direkt mit der alkalischen Mannit-Kupferlösung gekocht, dann nach dem Ansäuern mit einem Gehalt von etwa 15% Salzsäure 10 bis 15 Minuten gekocht, wieder die Reduktion bestimmt, nochmals mit Salzsäure gekocht und die Reduktion bestimmt. Nach dem dritten Kochen mit Salzsäure erfolgte keine Reduktion mehr.

Es wurden erhalten:

Vor dem Kochen mit Salzsäure	0,0107 g CuO
Nach dem ersten Kochen mit Salzsäure.	0,0505 » »
Nach dem zweiten Kochen mit Salzsäure	0,0118 » »
Im ganzen	0,0730 g CuO

2. 0,2802 g desselben Präparats, entsprechend 0,2429 g Hyaloidin der obigen Formel gaben vor dem Kochen mit Salzsäure 0,0492 g CuO, nach dem Kochen mit Salzsäure 0,2928 g CuO, zusammen 0,3420 g.

Es wurden also reduziert in Prozenten des angewandten Hyaloidins von der Formel $C_{20}H_{26}N_2O_{20}$:

	1	2	Mittel
Vor dem Kochen mit Salzsäure.	19,92	20,25	20,08% CuO
Nach dem Kochen mit Salzsäure	116,01	120,53	118,27 » »
Im ganzen	135,93	140,78	138,35% CuO

Es reduzierten vor dem Kochen mit Salzsäure in Prozenten ihres Gewichts:

Das Hyaloidin aus Ovarialflüssigkeit 20,0 % CuO im Mittel
Das Hyaloidin aus Echinokokken . 68,8 » » » »

Nach dem Kochen mit Salzsäure im ganzen:

Das Hyaloidin aus Ovarialflüssigkeit 138,3 % CuO im Mittel
Das Hyaloidin aus Echinokokken . 141,2 » » » »

Da an dem Hyaloidin aus Echinokokken nur eine unmittelbare Reduktionsbestimmung ausgeführt war, so läßt sich nicht entscheiden, ob der Unterschied im Reduktionsvermögen beider Substanzen vor dem Kochen mit Salzsäure ein zufälliger ist oder auf einer geringeren Widerstandsfähigkeit des Hyaloidin aus Echinokokken gegen die Einwirkung des Alkalis beruht. Hyaloidinhaltige Substanzen, die bei kurzem Kochen mit alkalischer Kupferlösung keine Reduktion gaben, schieden öfters Kupferoxydul ab, wenn man sie einige Stunden auf dem Wasserbade stehen ließ. Für die Bestätigung der Identität der beiden aus verschiedenen Muttersubstanzen stammenden Hyaloidine ist das gleiche Reduktionsvermögen nach dem Kochen mit Säuren ausreichend.

Es war mir nicht mehr möglich die Bestimmung der Essigsäure an diesem Hyaloidin auszuführen. Sicherlich wird es wie die Präparate von Leathes bei der Spaltung mit verdünnter Salzsäure unter Auftreten von Essigsäure das Paramukosin oder Hexosoglykosamin liefern.

8. Das Hyaloidin aus Eiereiweiß.

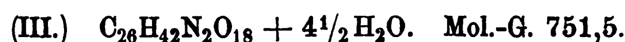
Das Hyaloidinpräparat II aus Eieralbumin einschließlich des Ovomukoids war in der vorstehend beschriebenen Weise mit Bleifällung, aber ohne Anwendung von Wasserstoffsuperoxyd dargestellt. Das aus dem Ovomukoid erhaltene, noch biuretartig reagierende Hyaloidin wurde zusammen mit dem aus geronnenem Eiweiß weiter verarbeitet. Dieses zur Analyse verwendete Präparat hatte 3½ Jahre über Schwefelsäure, zeitweilig im Vakuum, gestanden und gab vor dem Trocknen bei 100° folgende Analysenzahlen:

C 36,18 %, H 6,21 %, N 3,13 %, Cu 8,36 %, Cl 4,25 %.
Es verlor bei 100° 9,02 % H_2O.

Auffallend ist bei diesem Präparat der hohe Wassergehalt, der wohl nicht als krystallwasserartig aufzufassen ist, sondern nur durch eine zementartige Bindung an das kupfer- und chlorhaltige Hyaloidin er-

klärt werden kann. Auch das nachstehend beschriebene Hyaloidinpräparat aus Fibrin, das zusammen mit diesem Präparate $3^1/_2$ Jahre unter derselben Glocke über Schwefelsäure gestanden hatte, enthielt viel von derartig gebundenem Wasser. Die von mir untersuchten, aus Kalcium- und Magnesiumphosphat und dem stickstoffhaltigen Kohlenhydratabkömmling Onuphin bestehenden Wohnröhren des Röhrenwurmes Onuphis tubicola enthielten nicht weniger als 24 % derartig gebundenen Wassers[1]).

Die nachstehende Formel ist aus den nach Abzug des Kupfers und Chlor auf 100 Teile der Substanz berechneten Analysenzahlen und dem ebenfalls für diese 100 Teile betragenden Wasserverlust gebildet, auf Grund des aus den Stickstoff- und Kohlenstoffwerten sich ergebenden Atomverhältnisses N : C = 1 : 13.



(III.) $C_{26}H_{42}N_2O_{18} + 4^1/_2 H_2O$. Mol.-G. 751,5.

	Berechnet	Gefunden
C	41,51	41,52
H	6,85	7,12
N	3,72	3,60
H_2O-Verlust	10,77	10,32

Das Präparat hat demnach nicht nur $2^1/_2$ Molek. zementartig gebundenes Wasser verloren, sondern außerdem noch 2 Molek., so daß aus dem Hyaloidin der oben (S. 11) angeführten Formel a) mit 46 H und 20 O die Formel c) des Hyaloidins mit 42 H und 18 O entstanden ist. Für die kupfer- und chlorhaltige Verbindung ergibt die Berechnung aus der bei der Analyse gefundenen Kohlenstoffzahl 81,9 % Hyaloidin von der Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$.

Die Bestimmung des Reduktionsvermögens erfolgte in der vorstehend, S. 13, beschriebenen Weise. Zu den Versuchen wurde die gleiche Substanz verwendet wie zu den Analysen und der Berechnung der vorstehend gefundene Gehalt von rund 82 % Hyaloidin zugrunde gelegt.

1. 0,1866 der kupfer- und chlorhaltigen Substanz entsprechend 0,1530 Hyaloidin von der Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$ reduzierten nach kurzem Kochen mit Salzsäure von 5—6 % 0,0630 CuO; bei weiterem Kochen bis zur Konzentration der Salzsäure auf etwa 15 % weitere 0,1458 CuO, also zusammen 0,2088 CuO = 136,50 % des Hyaloidins.

1) Über die chemische Zusammensetzung der Wohnröhren von Onuphis tubicola Müll., Abdruck a. d. Mitteil. d. Zoologischen Station zu Neapel. 1882, Heft III.

Auf die Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$ berechnet, reduzierten in Gewichtsteilen

100 Hyaloidin aus Ovarialmukoid	138,27 CuO
100 Hyaloidin aus Eiereiweiß. .	136,50 »
Im Mittel	137,39 CuO

2. 0,1608 der kupfer- und chlorhaltigen Substanz, entsprechend 0,1318 Hyaloidin, reduzierten direkt in ziemlich stark alkalischer Lösung, zweimal hintereinander gekocht, 0,0260 CuO = 19,72 %.

Ohne vorheriges Kochen mit Salzsäure reduzierten:

100 Hyaloidin aus Ovarialmukoid	20,08 CuO
100 Hyaloidin aus Eiereiweiß. .	19,72 »

Das gleiche Reduktionsvermögen ist ein weiterer Beweis für die Identität des Hyaloidins aus Eiereiweiß, Ovarialmukoid und Echinokokkenblasen.

Die Menge des unter den angegebenen Bedingungen nach dem Kochen mit Säuren reduzierten Kupferoxyds kann als konstant angesehen werden. Daher läßt sich durch eine derartige Bestimmung aus der Menge des reduzierten Kupferoxyds der Hyaloidingehalt der Mukoide und anderer ähnlicher Verbindungen leicht feststellen, wie es in der umstehenden Abhandlung ausgeführt ist.

Ich habe auch das Reduktionsvermögen des Hyaloidins aus Schweinsmagenmucin bestimmt. Es war kupfer-, chlor- und kalifrei, aber nicht analysiert. Das Mucin war mittels des Kupfer-Kaliverfahrens bei gewöhnlicher Temperatur von dem leicht abspaltbaren Eiweiß befreit und dann 9 Jahre lang in Form der Kupferverbindung aufbewahrt worden. Bei der weiteren Behandlung mit Kupfer und Kali für diese Untersuchung wurde ein Gemenge von freiem und biuretartig reagierendem Hyalin erhalten, aus welchem das letztere durch Auswaschen der Kupferverbindung auf dem Filter mit 5—6 %iger Kalilösung, worin die Kupferverbindung des reinen Hyaloidins schwer löslich ist (vgl. oben S. 7), entfernt werden konnte. Vom Kali, Kupfer und Chlor wurde das Hyaloidin durch wiederholtes Ausfällen erst aus der essigsäure- dann aus der salzsäurehaltigen Lösung mit Alkohol befreit. Das freie Hyaloidin bildete eine schwachbräunlich gefärbte, gummiartige Masse und wurde nur im Dampftrockenschrank bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

1. 0,1456 Substanz reduzierte beim direkten Kochen mit stark alkalischer Mannit-Kupferlösung 0,0388 CuO = 26,64 % CuO. Nach dem Kochen der vom Kupferoxydul abfiltrierten Flüssigkeit bis zur Salzsäurekonzentration von 15—18 % wurden weitere 0,1568 CuO reduziert, also im ganzen 0,1956 = 134,34 %.

2. 0,0778 Substanz, direkt mit Salzsäure gekocht, reduzierten 0,1062 CuO = 136,50 %.

Im Mittel aus beiden Bestimmungen reduzierte dieses Hyaloidin aus Schweinsmagenmucin 135,42 % CuO. Man darf auf Grund dieses Ergebnisses annehmen, daß auch dieses Hyaloidin identisch ist mit dem aus Echinokokken, Ovarialmukoid und Eiereiweiß mit Einschluß des Ovomukoids. Die etwas geringere Menge des reduzierten Kupferoxyds ist dabei nicht von Belang. Es war dieses Hyaloidin durch das lange Aufbewahren ein wenig verwittert. Darauf deutet der Umstand hin, daß das Präparat biuretfreies Hyaloidin enthielt, und daß es dann vor dem Kochen mit Salzsäure mehr als 26 % CuO reduzierte, statt rund 20 %, wie das aus dem Ovarialmukoid und Eiereiweiß dargestellte Hyaloidin.

9. Der Aufbau und die Struktur des Hyaloidins.

Nach meinen bisherigen Untersuchungen sind an dem Aufbau des Hyaloidins aus Echinokokken, Ovarialmukoid und Eiereiweiß zwei Glykosamin-, zwei Hexose- und eine Essigsäuregruppe beteiligt. In allen Eiweißstoffen, Mucinen und Mukoiden, welche beim Kochen mit Salzsäure Kupferoxyd reduzierende Spaltungsprodukte gaben, fand man Glykosamin. Zanetti erhielt es beim Behandeln von Ovomukoid mit konzentrierter Salzsäure (1897). Fr. Müller, Seemann (1898) und Zaengerle (1900) stellten es aus Eiereiweiß, Sputummucin, Submaxillarmucin, Ovomukoid und Ovarialmukoid (Pseudomucin) dar, und seine Identität mit dem Glykosamin aus Chitin wurde an dem salzsäuren Salz auch kristallographisch festgestellt.

Leathes[1]) (1899) erhielt bei der Spaltung des Paramukosins (vgl. S. 12) durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure und Zinnchlorür im Rohr auf 110° nach der Entfernung des Zinns und Eindampfen der Flüssigkeit farblose Kristalle, welche 16,01 % Chlor gaben; salzsaures Glykosamin verlangt 16,44 %. Er hielt aber diese Kristalle nicht für salzsaures Glykosamin, weil ein von ihm direkt aus dem Paramucin nach dem Erhitzen mit Salzsäure dargestelltes Hexosazon, von dem er annahm, daß es aus der von ihm dargestellten Base stammen müßte, mit dem Glykosazon nicht übereinstimmte. Er hatte aber sicher Glykosaminchlorhydratkristalle dargestellt. Steudel[2]) kochte Paramucin mit Salzsäure, fällte das Eiweiß mit Phosphorwolframsäure aus und erhielt nach dem Verdunsten der Lösung einen reduzierenden Körper und aus diesem, der also aus

1) Leathes, a. a. O. oben S. 3.
2) Steudel, a. a. O. oben S. 12.

Paramukosin bestand, durch 3 Stunden langes Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure das Glykosamin in Form des Phenylisocyanats.

Langstein[1]) erhielt das Glykosamin aus dem Euglobulin, dem durch Kaliumacetat fällbaren Globulin des Eierklars, sowie aus dem Konalbumin, dem nicht kristallisierenden Eieralbumin. Das Albamin genannte Diglykosamin ist oben (S. 12) erwähnt.

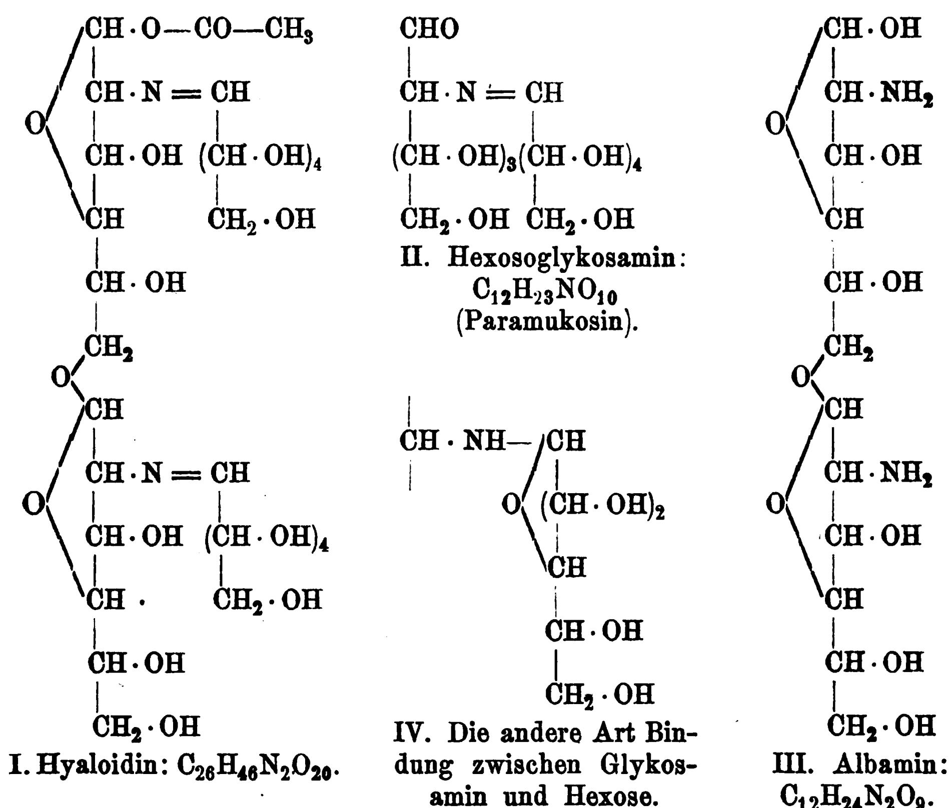
Nach all diesen Befunden erscheint der Schluß nicht zu gewagt, daß in allen diesen Eiweißstoffen, Mucinen und Mukoiden die Muttersubstanz des Glykosamins das Hyaloidin ist.

Von den bei der vollständigen Spaltung jenes Rohmaterials und des Hyaloidins mit Säuren neben dem Glykosamin entstehenden reduzierenden Produkten läßt sich zunächst nur sagen, daß es keine Pentosen, sondern Hexosen sind, aber keine Lävulose oder Fruktose, die, wie wir sehen werden, im Fibrinhyaloidin vorkommt. Das durch Ausfällen mit Alkohol aus der Lösung in Salzsäure vom Kupfer befreite Hyaloidin gibt mit Phloroglucin und mit Orcin keine charakteristische Reaktion, sondern verhält sich gegen diese Reagenzien etwa wie die Glykose. Man könnte direkt auf Glykose schließen, wenn diese Produkte gärungsfähig wären. Um Glykuronsäure handelt es sich auch nicht. Ich habe in der angeführten Abhandlung über das Hyaloidin aus den Echinokokken darauf hingewiesen, daß die Hexosegruppen wahrscheinlich der Glykose angehören, die erst beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure abgespalten wird und dabei teils eine Zersetzung erleidet und teils eine Umwandlung in eine reduzierende, aber nicht vergärungsfähige Zuckerart erfährt. Eine solche Zuckerart erhielt Munk[2]) beim Erhitzen von Glykose nach Hoppe-Seylers Verfahren mit Wasser auf hohe Temperatur. Es ist auch möglich, daß bei solchen Spaltungen in einzelnen Fällen ein Teil der Glykose unverändert bleibt. Ich habe in der angeführten Abhandlung erwähnt, daß Luecke beim Kochen der Echinokokkenhäute mit verdünnter Schwefelsäure rechtsdrehenden gärungsfähigen Zucker erhalten habe, und Langstein[3]) isolierte aus den Spaltungsprodukten des Serumglobulins eine Benzoylverbindung, welche nach dem Verseifen mit Natriumäthylat eine reduzierende, rechtsdrehende Zuckerlösung gab, die mit Hefezellen vollständig vergor, also »Traubenzucker« war. In den gleichen Spaltungsprodukten fand sich auch die Lävulose, von der weiter unten noch ausführlicher die Rede sein wird. Es fragt sich, ob in diesen Fällen die Glykose unzweifel-

1) Langstein, Ergebnisse der Physiologie 1902. I. 1. S. 95.
2) Munk, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1877/78, Bd. 1, S. 357.
3) Langstein, a. a. O. oben S. 12.

haft aus dem Hyaloidin stammte oder aus Beimengungen, z. B. Glykogen. Weitere, eingehende Untersuchungen werden auch über die Natur dieser Hexosegruppen des Hyaloidins Aufschluß bringen.

Ich habe versucht, für das Hyaloidin aus Echinokokken auf Grund der Auffassung von E. Fischer über die Struktur seiner Alkoholglykoside und der zusammengesetzten Zuckerarten sowie der Tollensschen Glykoseformel die folgende Strukturformel aufzustellen, die ich hier mit einer kleinen Veränderung wiederhole, da sie geeignet ist, die Spaltungen und die Entstehung des reduzierenden Hexosoglykosamins oder Paramukosin sowie des nicht reduzierenden Albamins und aus diesem des Glykosamins zu veranschaulichen.



I. Hyaloidin: $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$.

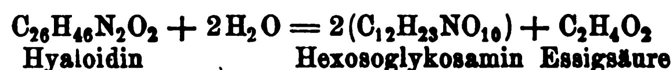
II. Hexosoglykosamin: $C_{12}H_{23}NO_{10}$ (Paramukosin).

III. Albamin: $C_{12}H_{24}N_2O_9$.

IV. Die andere Art Bindung zwischen Glykosamin und Hexose.

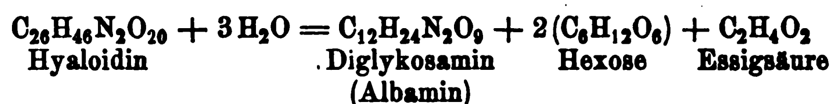
In dieser Strukturformel des Hyaloidins sind die beiden Hexosegruppen mit dem Stickstoff des Glykosamins in der Weise verbunden, wie in anderen stickstoffhaltigen Abkömmlingen der Aldehyde, z. B. wie in dem Methylisobutylenamin, $CH_3 \cdot N = CH—CH(CH_3)_2$. Ob der Stickstoff nur mit einem oder mit zwei Kohlenstoffatomen verbunden ist und ob zwischen dem Aldehydkohlenstoffatom und einem anderen eine Sauerstoffbrücke besteht, mag hier unerörtert bleiben. Die Verbindung zwischen dem Stickstoff und dem Aldehydkohlenstoffatom

kann auch in der durch das Formelschema IV angedeuteten Weise gedacht werden. Die beiden Glykosamingruppen sind miteinander ätherartig und die eine an dem Aldehydkohlenstoffatom mit Acetyl esterartig verbunden, so daß die Spaltung an diesen beiden Stellen leicht erfolgen kann, nach der Formelgleichung:



$$\underset{\text{Hyaloidin}}{C_{26}H_{46}N_2O_2} + 2H_2O = \underset{\text{Hexosoglykosamin}}{2(C_{12}H_{23}NO_{10})} + \underset{\text{Essigsäure}}{C_2H_4O_2}$$

Bei der Bildung des Albamins aus dem Hyaloidin bleiben die beiden Glykosamingruppen miteinander verbunden, aber es werden von ihnen die beiden Hexosegruppen und die Essigsäure abgetrennt, nach der Formelgleichung:



$$\underset{\text{Hyaloidin}}{C_{26}H_{46}N_2O_{20}} + 3H_2O = \underset{\substack{\text{Diglykosamin}\\ \text{(Albamin)}}}{C_{12}H_{24}N_2O_9} + \underset{\text{Hexose}}{2(C_6H_{12}O_6)} + \underset{\text{Essigsäure}}{C_2H_4O_2}$$

Während die ätherartig verbundenen beiden Hexosoglykosamingruppen und die Essigsäure leicht durch Säuren abgespalten werden, scheint die Spaltung nach der vorstehenden Formel leichter durch die Einwirkung von Alkalien und bei langdauernder Pepsinverdauung zustande zu kommen. Aber alle diese Spaltungen verlaufen nicht glatt. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß auch bei der vorstehend beschriebenen Darstellung des Hyaloids Albamin gebildet wird, aber als basischerer Körper als das Hyaloidin vom Kupfer nicht gefällt wird und daher in den Flüssigkeiten zurückbleibt. Mir kam es zunächst nicht darauf an, alle bei dem von mir angewandten Darstellungsverfahren entstehenden Produkte zu untersuchen.

10. Das Fibrinhyaloidin.

Die Darstellung des Hyaloidins aus Fibrin in Form der kupfer- und chlorhaltigen Verbindung erfolgte in derselben Weise wie die aus Eiereiweiß mit Hilfe von Bleifällung ohne Anwendung von Wasserstoffsuperoxyd. Das Fibrin wurde durch Einweichen in Wasser völlig von Blut befreit, zur Entfernung löslicher, organischer und unorganischer Stoffe, soweit wie möglich auch des eingeschlossenen Globulins, nacheinander mit verdünnter Essigsäure, mit reinem und darauf mit ammoniakhaltigem Wasser behandelt und schließlich gut gewässert, das gereinigte Fibrin dann wie das geronnene Eiweiß in Kali gelöst und die Lösung bei einem Gehalt von 10% Kali gekocht.

Dieses Fibrinhyaloidin erwies sich aber als verschieden von dem Hyaloidin aus der Echinokokkenwandung, aus dem Ova-

rialmukoid, dem Eiereiweiß und dem Schweinsmagenmucin. Während dieses Hyaloidin bei starkem Kochen mit mäßig verdünnter Salzsäure nur eine hellbräunliche Färbung annimmt, färbt sich das Fibrinhyaloidin beim Kochen mit Salzsäure, selbst wenn diese verdünnt ist, sehr bald tief braun oder braunrot, mit Salpetersäure fast rein rot. In der erkalteten, alkalisch gemachten braunen, kupferhaltigen Flüssigkeit trat schon bei gewöhnlicher Temperatur eine Reduktion von Kupferoxyd ein, eine bedeutend stärkere, wenn man die Lösung sofort oder erst nach einigen Stunden oder am anderen Tage erhitzte. Die starke Dunkelfärbung beim Kochen mit Salzsäure und die Reduktion von Kupferoxyd bei gewöhnlicher Temperatur deuteten auf einen Gehalt an Lävulose (Fruktose) in dem Fibrinhyaloidin hin, und diese Annahme wurde durch die Seliwanoffsche Reaktion mit Resorcin bestätigt.

Das für die Analyse verwendete Präparat wurde durch Lösen in Salzsäure und Fällen mit Alkohol vom Kupfer befreit und entweder vorher mit Salzsäure allein oder direkt mit mäßig konzentrierter Salzsäure und Resorcin gekocht, wobei rasch eine tief und rein rote Färbung der Flüssigkeit eintrat. Beim Stehen der letzteren schied sich nach einigen Minuten eine dunkel gefärbte, flockige Masse aus, die nach dem Absatzverfahren von Tollens ausgewaschen wurde und sich in Alkohol mit schön roter Farbe löste. Mit Naphtoresorcin und Orcin trat keine charakteristische Reaktion ein.

Das Präparat III des kupfer- und chlorhaltigen Fibrinhyaloidins hatte, wie bereits oben erwähnt ist, zusammen mit dem Präparat II aus Eiereiweiß $3^1/_2$ Jahre über Schwefelsäure gestanden und war in Wasser völlig klar löslich geblieben. Es gab folgende Analysenwerte:

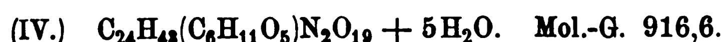
C 35,95%, H 6,28%, N 2,71%, Cu 4,11%, Cl 4,12%.

Nach diesen Zahlen ist das Atomverhältnis N:C nicht wie in dem Hyaloidin 1:13, sondern 1:15,5. Dieses Verhältnis sowie der Nachweis der Fruktose führten bei der Formelbildung zu der Vermutung, daß in diesem Hyaloidin auf zwei Glykosamingruppen nicht wie in dem vorstehend beschriebenen Hyaloidin zwei, sondern drei Hexosegruppen, darunter eine Fruktosegruppe, enthalten seien. Es war mir auch bei diesem Hyaloidin nicht mehr möglich, zu untersuchen, ob es die Acetylgruppe enthält, oder ob diese durch die Fruktosegruppe ersetzt ist.

Die nachstehende Formel ist unter Voraussetzung der letzteren Möglichkeit aus den Analysenzahlen nach Abzug des Kupfers und

Chlors berechnet. Es ergab sich auch bei diesem Präparat wie bei dem aus Eiereiweiß ein Gehalt an zementartig gebundenem Wasser.

Die Berechnung auf dieser Grundlage ergab die folgende Zusammensetzung des Fibrinhyaloidins:



(IV.) $C_{24}H_{43}(C_6H_{11}O_5)N_2O_{19} + 5H_2O$. Mol.-G. 916,6.

	Berechnet	Gefunden
C	39,26	39,16
H	7,05	6,84
N	3,05	2,95

Bei 100° verlor die kupfer- und chlorhaltige Substanz 5,22 % ihres Gewichts an Wasser, oder nach Abzug des Kupfers und Chlors und wieder auf 100 Substanz berechnet 5,70 %, was für die vorstehende Formel 3 Mol. H_2O entspricht, so daß beim Trocknen noch zwei Moleküle zementartig gebundenes Wasser zurückgeblieben sein müssen. Ein besonderes Interesse bieten die Reduktionsverhältnisse des Fibrinhyaloidins. Sie sind im folgenden auf die kupfer-, chlor- und zementwasserfreie Substanz bezogen, von welcher das analysierte Präparat nach Abzug von Kupfer, Chlor und der nach der vorstehenden Formel berechneten Menge des Zementwassers 83,80 % enthielt.

1. 0,0712 des analysierten Präparates, entsprechend 0,0596 des Fibrinhyaloidins von der Formel $C_{30}H_{54}N_2O_{24}$, reduzieren vor dem Erhitzen mit Salzsäure 0,0056 CuO = 9,4 %, nach dem Kochen mit Salzsäure wurden weitere 0,0952 reduziert, also im ganzen 0,1008 = 169,11 %.

2. 0,0570 Substanz, entsprechend 0,0477 Substanz von der vorstehenden Formel reduzieren nach kürzerem Kochen mit verdünnter Salzsäure 0,0498 CuO = 10,44 %; nach dem Eindampfen der neutralisierten Flüssigkeit und Kochen mit konzentrierter Salzsäure wurden weitere 0,0268 CuO reduziert, also im ganzen 0,0766 = 160,58 %. Im Mittel aus beiden Versuchen 164,85 %.

Die obige Formel $C_{30}H_{54}N_2O_{24}$ ist unter der Voraussetzung aufgestellt, daß das Fibrinhyaloidin aus zwei Glykosamin- und drei Hexosegruppen gebildet sei. Nimmt man weiter an, daß von den letzteren nur die eine der Fruktose angehört, die beiden anderen Bestandteile des gewöhnlichen Hyaloidins sind, so könnte nach dieser Formel das Fibrinhyaloidin bei entsprechender Säurespaltung unter Wasseraufnahme 21,76 % Fruktose und 80,38 acetylfreies Hyaloidin liefern, das so stark wie 85,47 Teile gewöhnliches Hyaloidin reduzieren würde. Da 100 Teile Hyaloidin nach dem Kochen mit konzentrierter Salzsäure 138 Teile CuO reduzieren (vgl. oben S. 13 und 14), so entsprechen diesen 85,47 Teilen Hyaloidin bei der gleichen Spaltung 117,94 CuO. Nach der Allihnschen Tabelle reduzieren jene 21,76 Teile Fruktose 47,67 Teile CuO.

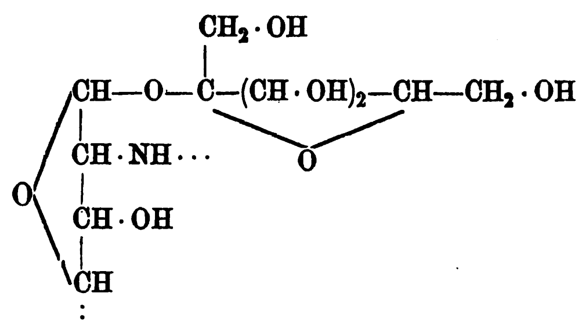
Für 80,38 acetylfreies Hyaloidin und 21,76 Fruktose, die zusammen 100 Teile Fibrinhyaloidin bilden

fordert die Berechnung demnach 117,94 + 47,67 = 165,61 CuO
gefunden wurden bei den Reduktionsversuchen. . . 164,85 »

Diese völlige Übereinstimmung der berechneten und der gefundenen Menge des reduzierten Kupferoxyds gestattet den Schluß, daß das Fibrinhyaloidin in der Tat aus Hyaloidin besteht, mit welchem eine Fruktosegruppe verbunden ist, mit oder ohne Erhaltung des Acetyls.

Dieses Fibrinhyaloidin scheint auch im Serumglobulin vorzukommen. Langstein[1]) erhielt aus einer Benzoylverbindung der Spaltungsprodukte dieses Globulins durch Verseifung mit Natriumäthylat eine Zuckerlösung, welche neben Traubenzucker und einem nicht vergärbaren Zucker auch Lävulose enthielt, wie sich nach dem positiven Ausfall der Seliwanoffschen Reaktion mit Resorcin und auf Grund der gelungenen Darstellung des Methylphenylhydrazinderivats der Lävulose nach Neuberg ergab. Das Fibrin, das selbst als ein unlösliches Globulin betrachtet werden kann, verdankt seinen Gehalt an Fruktosehyaloidin wohl nicht einer Beimengung von Serumglobulin. Beim Kochen von Fibrin mit verdünnter Salzsäure nimmt die Flüssigkeit sehr leicht eine dunkelbraune Färbung an, während bei der gleichen Behandlung anderer Eiweißstoffe die Flüssigkeit nur schwach bräunlich gefärbt wird.

Was die Frage betrifft, wie die Fruktosegruppe mit dem Hyaloidin verbunden ist, so erscheint es wahrscheinlich, so weit es sich übersehen läßt, daß das Kohlenstoffatom der Ketogruppe an Stelle des CO— des Acetyls an das betreffende Kohlenstoffatom des Hyaloidins ätherartig gebunden ist, in folgender Weise:



1) Langstein, Die Kohlenhydrate des Serumglobulins. Sitzungsber. d. k. Akademie der Wissensch. zu Wien. Math.-naturw. Kl. Abt. IIb. Mai 1903 und März 1904.

Wegen der ätherartigen Bindung wird die Fruktosegruppe durch Säuren unter Aufnahme von 1 Mol. H_2O leicht abgespalten und an der Fruktosegruppe entsteht die Ketogruppe und am Hyaloidin die freie oder noch gedeckte Aldehydgruppe.

Über den Ursprung der Fruktose- oder Lävulosegruppe im Fibrin läßt sich vorläufig keine Vermutung aussprechen, nur erscheint es wahrscheinlich, daß sie aus der Glykose entsteht, aber nicht erst unter der Einwirkung der Reagenzien bei der Darstellung der Spaltungsprodukte, wie Langstein anzunehmen scheint.

11. Entstehung, Natur und Hyaloidingehalt der Mukoidine.

Faßt man alle bei der Isolierung des Hyaloidins aus seinen Eiweißverbindungen gemachten Erfahrungen zusammen, so ergibt sich, daß nicht das Hyaloidin unter der Einwirkung des Alkalis von dem Eiweiß abgespalten wird, sondern daß das letztere im Zusammenhang mit dem Hyaloidin eine allmählich fortschreitende Spaltung erfährt, derart, daß, abgesehen von Nebenreaktionen und weitergehenden Zersetzungen, von dem Eiweiß nur Teile abgespalten werden, andere Teile aber zunächst mit dem Hyaloidin verbunden bleiben und noch den unveränderten Eiweißcharakter haben. So entstehen die oben erwähnten Mukoidine, die noch bleischwärzenden Schwefel enthalten und neben der Biuret- auch die Millonreaktion geben. Schließlich bestehen die mit dem Hyaloidin verbundenen Reste des Eiweißmoleküls aus protamin- oder histonartigen Substanzen, die zunächst nur durch die Biuretreaktion ihren Ursprung vom Eiweiß erkennen lassen und die man als Protomukoidine bezeichnen kann. Die Abspaltung dieser Reste geht so schwer vonstatten, daß dabei, wie oben näher angegeben ist, das Hyaloidin zum großen Teil in melanoidinartige Stoffe umgewandelt wird, die noch anfangs mit der biuretartig reagierenden Substanz verbunden bleiben und nach dem Kochen mit Salzsäure Kupferoxyd in alkalischer Lösung reduzieren. Schließlich wird das Hyaloidin bis auf geringe Reste in reine Melanoidsubstanzen umgewandelt. Dieses Verhalten hat die Darstellung des Hyaloidins ungemein erschwert und namentlich sehr zeitraubend gemacht. Vielleicht wird sich durch Enzyme und Fermente eine glattere Abspaltung des Hyaloidins vom Eiweiß und den Eiweißresten ermöglichen lassen.

Über die Natur der von dem Hyaloidin so schwer abspaltbaren Restsubstanzen des Eiweißes kann man sich eine gewisse Vorstellung auf Grund der Analysen von Leathes bilden. Er analysierte auch die Substanz, welche er durch Abspaltung des

Paramukosins oder Hexosoglykosamins aus seinen Präparaten dargestellt hatte. Sie enthielt keinen Schwefel, keinen Phosphor, gab die Biuret-, aber nicht die Millonreaktion, reduzierte nach dem Kochen mit Salzsäure kein Kupferoxyd und enthielt in 100 Teilen, auf platin- und chlorfreie Substanz berechnet, C 51,20, H 8,02, N 19,67, O 21,11 Teile. Dieser Eigenschaften und Zusammensetzung wegen steht diese Substanz unter ähnlichen, biuretartig reagierenden Abbauprodukten der Eiweißstoffe den Protaminen am nächsten.

Aus den Analysenwerten dieser Substanz und der Präparate I—VI von Leathes[1]) läßt sich berechnen, wieviel die letzteren im Durchschnitt Hyaloidin und wieviel von der protaminartigen, basischen Substanz enthielten.

Es sei in der auf ihren Hyaloidingehalt zu untersuchenden Substanz das Atomverhältnis $N:C = 1:b$ und $1 = x + y$, also $N:C = x + y:b$, wo x den Anteil von der Stickstoffeinheit bedeutet, der auf das Hyaloidin entfällt, y den Anteil, welcher der mit dem Hyaloidin verbundenen biuretartig reagierenden Substanz angehört. In dieser sei das Atomverhältnis $N:C = 1:a$.

In dem Hyaloidin der zu untersuchenden Substanz ist das Atomverhältnis $N:C = 1:13$, in dem biuretartig reagierenden Bestandteil $1:a$. Es verteilen sich daher die C-Atome von b zwischen beiden Bestandteilen nach den Verhältnissen 13x und ay, und es ist $13x + ay = b$, daraus und $x + y = 1$

$$x = \frac{b - a}{13 - a} \text{ und } y = \frac{13 - b}{13 - a}.$$

Leathes fand in der Platinchlorverbindung der abgespaltenen biuretartig reagierenden Substanz 34,33% C und 13,89% N, danach ist das Atomverhältnis $N:C = 1:2{,}89$, also $a = 2{,}89$. In den noch die Biuretreaktion gebenden Präparaten I, II, VI von Leathes ergab die Analyse im Mittel 46,26% C und 5,35% N, deren Atomverhältnis 1:10,1 ist, also $b = 10{,}1$.

Setzt man diese Werte in jene Formeln ein, so hat man:

$$x = \frac{10{,}1 - 2{,}89}{13 - 2{,}89} = 0{,}713;\ y = 0{,}287;\ x + y = 1{,}0.$$

Nach vorstehender Verteilungsformel ist:

$$13x + 2{,}89y = 13 \cdot 0{,}713 + 2{,}89 \cdot 0{,}287 = 10{,}1,$$
$$\text{also } 9{,}27 + 0{,}83 = 10{,}1.$$

Die Zahlen bedeuten demnach, daß von den 10,1 Atomen C, die in den Leathesschen Präparaten auf 1 Atom N kommen, 9,27 Atome

1) a. a. O. S. 249.

= 91,78 % auf das Hyaloidin und 8,23 % auf die biuretartig reagierende Substanz entfallen. Verteilt man nach diesem Verhältnis die 46,26 % C jener Präparate zwischen den beiden Komponenten, so gehören davon 3,80 Teile der basischen, protaminartigen Substanz und 42,46 Teile dem Hyaloidin. Welche Menge des letzteren dieser Zahl entspricht, hängt davon ab, welche von den drei oben S. 11 angeführten Hyaloidinformeln man der Berechnung zugrunde legt. Die Base wurde als Platin-Chlorverbindung analysiert. Für die freie Base ergibt die Berechnung, wie oben bereits angeführt, 51,20 % C. Den 3,80 % C entsprechen demnach 7,42 % der Base und für das Hyalin bleiben in 100 Teilen der Präparate 92,58 Teile. Nimmt man für die Berechnung die Hyaloidinformel $C_{26}H_{42}N_2O_{18}$, welche 46,53 % C enthält, so bekommt man für jene 42,46 % C 91,25 % Hyaloidin statt der geforderten 92,58. Für die Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$ ergeben sich 96,15 % Hyaloidin.

Die Übereinstimmung der berechneten Hyaloidinmenge mit der in den Präparaten enthaltenen, hängt natürlich davon ab, ob tatsächlich die protaminartige Substanz in der durch die Analysenwerte zum Ausdruck gebrachten Zusammensetzung mit dem Hyaloidin verbunden war.

Der hohe Hyaloidingehalt, der von vornherein zu erwarten war, spricht dafür, daß die berechnete Menge wenigstens annähernd richtig ist. Auch gestattet die Berechnung einen Vergleich mit den Präparaten III, IV, V von Leathes, die andere Analysenzahlen als die vorstehend genannten Präparate gaben.

Sie enthielten im Mittel 47,53 % C und 6,12 % N, deren Atomverhältnis N : C = 1 : 9,06 ist. Davon kommen 7,93 Teile auf das Hyaloidin und 1,13 Teile auf die protaminartige Base und von den 47,53 % C der Präparate 41,60 auf das erstere und 5,93 auf die letztere. Nach diesen Zahlen bestehen die Präparate im Mittel aus 89,40 % Hyaloidin von der Formel $C_{26}H_{42}N_2O_{18}$ und 11,58 % der protaminartigen Base.

Ob bei der Berechnung des Hyaloidingehalts die eine oder die andere der drei Hyaloidinformeln zugrunde gelegt werden soll, damit die Summe des Prozentgehaltes beider Komponenten nicht zu weit von 100 abweicht, hängt von dem Wassergehalt und dieser von der Art des Trocknens der Substanz ab. Wenn z. B. die vorstehenden Präparate III, IV, V so viel Wasser enthalten hätten, daß nur 45,00 % C und 5,79 % N gefunden wären, so bliebe das Verhältnis N : C das gleiche 1 : 9,06. Die Berechnung ergibt dann für 100 Teile der Substanz 89,2 % Hyaloidin von der Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$ und 10,8 % der Base, so daß die 2 Mol. H_2O für das Hyaloidin von letzterer Formel gedeckt sind.

Ich stellte aus einer klaren, farblosen Ovarialkystenflüssigkeit ein solches Protomukoidin dar, indem ich die Kupferverbindung des »Pseudomucins« aus der alkalischen Lösung bei gewöhnlicher Temperatur so lange wiederholt mit Alkohol fällte, bis dieser dabei keine oder nur eine äußerst geringe violette Biuretfärbung zeigte. Es war also alles freie und von dem Hyaloidin unter diesen Umständen abspaltbare Eiweiß entfernt. Durch fraktionierte Fällungen aus der Lösung in überschüssiger Essigsäure mit Alkohol wurden Kali und Kupfer entfernt. Die noch ein wenig kupferhaltige Substanz reduzierte alkalische Kupferlösung nicht. Das Kochen mit konzentrierterer Salzsäure zur Bestimmung des reduzierten Kupferoxyds erfolgte in der oben S. 13 beschriebenen Weise. Die Substanz war im Dampftrockenschrank bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

0,1726 g des Mukoidins reduzierten 0,1996 g CuO. Da 100 Teile Hyaloidin von der Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$ 138 Teile[1]) CuO reduzieren, so entsprechen 0,1996 Teile CuO 0,1446 Teilen Hyaloidin.

Dieses Mukoidin enthielt danach 83,77 % Hyaloidin von der Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$ oder 79,47 % von der Formel $C_{23}H_{42}N_2O_{18}$.

12. Die früheren Untersuchungen über dextrin- oder gummiartige Bestandteile von Eiweißstoffen.

Man hat auch mehrfach versucht, den Bestandteil der Eiweißstoffe zu isolieren, aus welchem beim Kochen mit Säuren die Kupferoxyd reduzierende Substanz entsteht. Schützenberger[2]) war der erste, welcher angab, er habe aus koaguliertem und mit heißem Wasser ausgewaschenem Eieralbumin nach 120 Stunden langem Erhitzen mit Baryt auf 100° eine stickstofffreie, dextrinartige Substanz dargestellt, welche erst nach dem Kochen mit Schwefelsäure Fehlingsche Lösung reduzierte. Er hielt sie für ein Derivat eines von ihm dargestellten, stickstoffhaltigen Körpers von der Zusammensetznng $C_6H_{14}N_2O_4$, den er als »une amide cellulosique« bezeichnet.

Dann folgten Landwehrs[3]) Mitteilungen über das tierische Gummi, das zwar gegenwärtig wenig Beachtung findet und dessen Natur noch unaufgeklärt ist, das aber in den betreffenden Hand-

---

1) Vgl. oben S. 13 u. 14.

2) Schützenberger, Bulletin de la société chimique de Paris 1875, t. XXIII, p. 161, 216, 242.

3) Landwehr, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1881, Bd. 5, S. 371; 1882, Bd. 6, S. 74; 1883, Bd. 8, S. 114; 1885, Bd. 9, S. 336.

büchern als stickstofffreies, in Eiweißstoffen und anderen Körperbestandteilen enthaltenes Kohlenhydrat von der Zusammensetzung $C_{12}H_{20}O_{11} + 2H_2O$ aufgeführt wird. Zunächst (1881) suchte Landwehr darzutun, daß der reduzierende Körper aus Submaxillardrüsenmucin in seinen und Obolenskys Versuchen, sowie aus Schneckenmucin von Eichwald (1865) nicht ein Spaltungsprodukt des Mucins sei, sondern einer dem Mucin beigemengten, glykogenähnlichen Substanz entstamme, die er dann (1882) aus Schneckenmucin darstellte und Achrooglykogen nannte, anscheinend weil sie, wie das im Blute aus Glykogen entstehende Produkt von Boehm und Hoffmann (1877), mit Jod keine braune, sondern nur eine weingelbe Färbung annahm. Von den Untersuchungen Hammarstens über dieses Kohlenhydrat aus Schneckenmucin wird in der nachstehenden Abhandlung die Rede sein.

Landwehr spricht dann davon, daß es ihm im Jahre 1882 gelungen sei, aus dem Mucin eine Substanz zu isolieren, die dem pflanzlichen Gummi in physikalischer und chemischer Hinsicht sehr verwandt sei. Wie dieses liefere es bei der Oxydation mit Salpetersäure weder Zuckersäure noch Schleimsäure. Die Reaktion verläuft sofort bis zur Oxalsäure. Im Jahre 1883 stellte er auch aus dem »Paralbumin« und dem »Metalbumin« sowie aus Schleimdrüsen ein »stickstofffreies« Kohlenhydrat dar, das er jetzt tierisches Gummi nannte und das er dann in den Jahren 1885 und 1886[1]) in den verschiedensten Körperbestandteilen, auch im Hirn, fand. Auch von anderen Experimentatoren wurden das tierische Gummi oder ähnliche Substanzen dargestellt, so namentlich von Loebisch (1885) aus Sehnenmucin, von Mörner (1893) aus Globulin, von Pavy (1894) und von Weydemann (1896) aus Eiereiweiß, von Follin (1897) aus Mucin und von Panzer (1899) aus Paramucin. Die Abspaltung des Kohlenhydrats vom Eiweiß erfolgte entweder durch Einwirkung von Kali oder Natron (Landwehr, Pavy, Weydemann), oder durch Erhitzen mit Wasser im Autoklaven (Landwehr, Loebisch, Mörner, Follin), auch durch Verdauung mit Pepsinsalzsäure (Panzer). Zur Trennung vom Eiweiß wurde die Substanz entweder nach Entfernung des Eiweißes mit Hilfe von Eisenchlorid aus dem Filtrat als Eisenverbindung oder aus der Lösung in Kali mit Alkohol gefällt, wobei das Eiweiß in der alkoholischen Flüssigkeit blieb.

Das Vorkommen des Hyaloidins in den gleichen Eiweißstoffen, Mucinen oder Mukoiden, aus denen das tierische Gummi isoliert

1) Landwehr, Pflügers Arch. 1886, Bd. 39, S. 193.

wurde, sowie das im wesentlichen gleichartige Verfahren, durch welches einerseits das tierische Gummi dargestellt wurde, und andererseits die noch biuretartig reagierenden Hyaloidinverbindungen erhalten werden, lassen es von vornherein als unzweifelhaft erscheinen, daß das tierische Gummi nichts anderes als ein noch eiweiß- oder protaminhaltiges Hyaloidin sein kann. Auch die in Form einer Eisenverbindung aus den Lösungen gefällten Präparate machen hiervon keine Ausnahme. Es ist auffallend, daß der Stickstoffgehalt und die Biuretreaktion übersehen worden sind. Nur Weydemann[1]) sucht durch Berechnung zu beweisen, daß der Stickstoff seines Präparats nicht allein dem »verunreinigenden Eiweiß« angehören könne, sondern ein Teil auf die als tierisches Gummi angesprochene Substanz bezogen werden müsse. Follin[2]) gibt an, daß sein aus Mucin durch Erhitzen mit Wasser auf 110° dargestelltes Produkt nicht weniger als 10% Stickstoff enthalten hat, so daß das Hyaloidin in diesem Präparat mit 20—25% protaminartiger Substanz verbunden gewesen sein mag. Nachdem ich meine Tätigkeit im Laboratorium bereits eingestellt hatte, erhielt ich zwei Präparate von tierischem Gummi, die sicher von Landwehr selbst dargestellt waren. Ich konnte bisher nur feststellen, daß beide beim Kochen mit Fehlingscher Lösung eine starke Biuretreaktion geben und dabei ohne vorheriges Erhitzen mit Säuren Kupferoxyd in reichlicher Menge reduzieren. Sie scheinen auch freies, nicht biuretartig reagierendes Hyaloidin zu enthalten.

Landwehr hat auch aus Chondromukoid tierisches Gummi dargestellt, welches daher Chondroitinschwefelsäure enthalten hat. Nach der Ansicht von Landwehr (1897)[3]) ist die von Ritthausen (1877) aus den Albuminstoffen der Milch und von P. Bert (1879) aus der Abkochung der Kuhmilchdrüsen dargestellte dextrinartige Substanz tierisches Gummi. Anscheinend gestützt auf die Vermutung von Thierfelder (1883), daß der Milchzucker aus der Milchdrüse durch Fermentation entstehe, meint Landwehr, daß das tierische Gummi wahrscheinlich die Muttersubstanz des Milchzuckers und das Hydrationsprodukt des tierischen Gummis Galaktose sei. Aus dem vorstehend Gesagten ergibt sich, daß Landwehr alles, ohne Rücksicht auf Abstammung und Zusammensetzung als tierisches Gummi bezeichnet, was äußerlich eine gummi- oder dextrinartige Beschaffenheit hat und

1) Weydemann, Über d. sog. tierische Gummi und seine Darstellung aus Eiweiß. Marburg, Inaug.-Dissert., 1896.

2) Follin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1897, Bd. 23, S. 347.

3) Pflügers Archiv 1897, Bd. 40, S. 33.

erst nach dem Kochen mit Säuren eine Reduktion von Kupferoxyd in alkalischer Lösung bewirkt.

Ich bin nicht mehr dazu gekommen, zu untersuchen, ob auch pflanzliche Eiweißstoffe Hyaloidin enthalten und ob dieses dem Pflanzenreich entstammt oder erst im tierischen Organismus entsteht und mit den durch Synthese aus den Verdauungsprodukten gebildeten Eiweißstoffen des Blutes verbunden wird. Weiteres über die Kohlenhydratabkömmlinge der Mukoide und Mucine sowie Erörterungen über die Beziehungen des Hyaloidins zu der Bildung der Chondroitinschwefelsäure, des Collagens und Amyloids im Organismus enthalten die beiden nachstehenden Abhandlungen.

Baden-Baden im März 1920.

II.

222. Über die Kohlenhydratabkömmlinge der Mukoide und Mucine.

Von

O. Schmiedeberg.

1. Der Hyaloidingehalt der Mukoide und Mucine.

Zu den Eiweißverbindungen, welche größere Mengen von Kohlenhydratabkömmlingen enthalten, als die eigentlichen genuinen Eiweißstoffe, gehören die als Mukoide und Mucine bezeichneten Substanzen, die in physiologischer und pathologischer Form im tierischen Organismus weit verbreitet sind. Unter ihnen beansprucht das von Mörner (1893) entdeckte Ovomukoid zunächst in chemischer Hinsicht das meiste Interesse, weil diese Hyaloidinverbindung[1]) unter allen Substanzen dieser Art die meiste Aussicht bietet, Eiweißhyaloidinverbindungen von konstanter Zusammensetzung zu erhalten. Es gerinnt nicht in der Hitze und bleibt selbst nach wiederholten Fällungen mit Alkohol und nach dem Trocknen über Schwefelsäure völlig löslich in Wasser und kann daher aus seinen wässerigen Lösungen so lange fraktioniert gefällt und umgefällt werden, bis die Elementaranalysen eine konstante Zusammensetzung ergeben. Versetzt man eine mäßig konzentrierte, heiße, wässerige Lösung des Ovomukoids mit so viel Alkohol, daß sie eben noch klar bleibt, so scheidet es sich beim Erkalten aus und kann auch in dieser Weise gereinigt werden.

Andere ähnliche Hyaloidinverbindungen lassen sich nicht oder nicht so sicher vom beigemengten Eiweiß befreien. Die Mucine sind nur in Alkalien löslich, die leicht eine Abspaltung von Eiweiß aus dem genuinen Mucin bewirken. Die Mukoide der Ovarialflüssigkeiten scheinen, auch nach der Entfernung des Eiweißes durch Koagulation, bei Fällungen mit Alkohol und beim Aufbewahren im trockenen Zustand in Wasser unlöslich und für fraktionierte Fällungen ungeeignet zu werden.

---

1) Vgl. die vorstehende Abhandlung, Über die stickstoffhaltigen Kohlenhydratabkömmlinge der Eiweißstoffe.

An dem Ovomukoid von konstanter Zusammensetzung wird man Schritt für Schritt die Vorgänge bei der Abspaltung der Eiweißbestandteile von dem Hyaloidin verfolgen können und dadurch eine Grundlage gewinnen für die Untersuchungen über die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß sowie über die Umwandlung des letzteren im Organismus in die hyaloidinreichen Mucine und Mukoide. Das muß späteren Untersuchungen überlassen bleiben. Hier soll nur die Kenntnis jener Stoffe namentlich durch die quantitative Bestimmung ihres Hyaloidingehalts ein wenig erweitert werden.

Die Berechnung des Hyaloidingehalts der Mukoide und Mucine erfolgte nach der bei den Präparaten von Leathes in der vorstehenden Abhandlung S. 25 angewandten Formel. Dort war das Atomverhältnis N : C für beide Komponenten der Präparate bekannt. Hier ist es für das Eiweiß der Mukoide und Mucine unbekannt und muß daher einem anderen Eiweißstoff entnommen werden. Dabei kommen nur die genuinen Eiweißstoffe in Betracht, die gleich jenen in den zu untersuchenden Hyaloidinverbindungen alle »Eiweißreaktionen« geben. Zu diesen Eiweißkörpern gehören die Albumine und Globuline. Nach den Ergebnissen der älteren und neueren Analysen dieser Stoffe mit Einschluß der kristallisierten Eiweißkörper ist das Atomverhältnis N : C im Eieralbumin nicht unter 1 : 4,0, im Serumalbumin genau 1 : 3,90, das eigentliche Serumglobulin hat ebenfalls dieses letztere Verhältnis. Zu den Globulinen mit dem Atomverhältnis N : C = 1 : 3,80 gehören das Fibrinoglobulin von Hammarsten, das Pseudoglobulin I und II aus Blutserum von Porges und Spiro, das Globin aus Hämoglobin von Schulz und das Myosin von v. Fürth. Ich habe für die nachstehenden Berechnungen des Hyaloidingehalts verschiedener Mukoide und Mucine das Verhältnis N : C = 1 : 3,80 zugrunde gelegt, weil man vermuten kann, daß ein Eiweißstoff, in welchem dieses Atomverhältnis besteht, weniger eigenes Hyaloidin enthält, als das Serumalbumin mit dem Verhältnis 1 : 3,9 und das Eieralbumin mit dem Verhältnis 1 : 4,0.

Man kann die Berechnung vereinfachen, wenn man in die Formel für den auf das Hyaloidin entfallenden Stickstoff $x = (b - a) : (13 - a)$ die für alle Mukoide und Mucine anzuwendende Konstante $a = 3{,}8$ einsetzt und den resultierenden Wert auf die Menge des Kohlenstoffs in Prozenten (C %) bringt, die von dem Kohlenstoff der zu untersuchenden Substanz auf das Hyaloidin kommt. Man hat dann

$$C\,\% = 100 \cdot 13\,(b - 3{,}8) : b\,(13 - 3{,}8) = 141{,}30 - (536{,}95 : b).$$

Auch hier bedeutet b die in der Hyaloidineiweißverbindung aus den Analysenzahlen auf ein Atom Stickstoff berechnete Anzahl der Kohlenstoffatome.

Bei der Analyse des Ovomukoids erhielt Zanetti[1]):

48,75 % C, 6,90 % H, 12,46 % N, 2,22 % S.

In dem Atomverhältnis N : C dieser Zahlen ist b = 4,57. Die Berechnung nach der vorstehenden Formel ergibt, daß von dem Kohlenstoff des Ovomukoids 24,0 % dem Hyaloidin und 76,0 % dem Eiweiß angehören und dementsprechend von den im Ovomukoid enthaltenen 48,75 Teilen C 11,70 Teile auf das Hyaloidin und 37,05 Teile auf das Eiweiß kommen. Die 11,70 Teile C geben für das Ovomukoid 26,49 % Hyaloidin von der Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$, welches 44,16 % C enthält, oder 25,14 % von der Formel $C_{26}H_{42}A_2O_{18}$, dessen Kohlenstoffgehalt 46,53 % beträgt.

Wenn man bei der Berechnung des Hyaloidingehalts für den Eiweißkomponenten des Ovomukoids das Atomverhältnis des Serumalbumins N : C = 1 : 3,9 annimmt, statt des Verhältnisses 1 : 3,8, so erhält man 23,36 % Hyaloidin von der Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$ statt des vorstehend gefundenen Betrages von 26,49 %, also 3 % weniger. Ein noch geringerer Gehalt erscheint ausgeschlossen, da, abgesehen von dem Ergebnis des nachstehenden Reduktionsversuches, für den Eiweißkomponenten ein Atomverhältnis N : C = 1 : 4,0 wie im Eieralbumin nicht in Betracht kommt. Es bleibt nur die Wahl zwischen den Atomverhältnissen 1 : 3,8 und 1 : 3,9. Bei den folgenden Berechnungen ist dem oben Gesagten entsprechend wie in der vorstehend gegebenen Formel das Verhältnis 1 : 3,8 zur Anwendung gekommen.

Die Analysenzahlen von Langstein (1903) für das Ovomukoid:

48,79 % C, 6,96 % H, 12,51 % N, 2,23 % S[2])

sind identisch mit denen von Zanetti. Sie geben 26,06 % Hyaloidin, statt 26,49 %.

Zum Vergleich mit diesem aus den Analysenwerten berechneten Hyaloidingehalt bestimmte ich den letzteren auch durch die Menge des nach dem Erhitzen des Ovomukoids mit Salzsäure reduzierten Kupferoxyds. Das Ovomukoid war nach dem Verfahren von Mörner dargestellt und durch fraktionierte Fällungen aus den wässerigen Lösungen gereinigt. Es löste sich nach viele Monate langem Stehen völlig klar in Wasser.

---

1) Zanetti, Malys Jahresbericht 1897, Bd. 27, S. 31.

2) Nach dem Biochemischen Handlexikon 1910, Bd. IV, S. 146.

Das Kochen des Ovomukoids mit Salzsäure und die Bestimmung des reduzierten Kupferoxyds geschah in der gleichen Weise, wie es in der vorstehenden Abhandlung (S. 13) beschrieben ist. Um das gebildete Kupferoxydul in der eiweißhaltigen Flüssigkeit sicherer vollständig zur Abscheidung zu bringen und es leichter und ohne Verlust auf dem Filter sammeln und auswaschen zu können, ist es zweckmäßig, sie nach dem Kochen vor dem Abfiltrieren einige Stunden gut verdeckt auf dem Wasserbade stehen zu lassen.

Es reduzierten in zwei Versuchen:

1.	0,2044 g	Ovomukoid	0,0795 g	CuO
2.	0,2226 g	»	0,0770 g	»
	0,4270 g	Ovomukoid	0,1565 g	CuO

Wie in der vorstehenden Abhandlung (S. 14) angegeben ist, reduzieren nach dem Kochen mit Salzsäure 100 Teile Hyaloidin 138 Teile CuO; 0,1565 CuO-Teile entsprechen demnach 0,1134 Teilen Hyaloidin von der Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$, die in 0,4270 Teilen Ovomukuoid enthalten sind, was 26,55% ausmacht.

Es enthält danach das Ovomukoid:

berechnet aus den Analysenwerten von Zanetti	26,49%	Hyaloidin
berechnet nach der Menge des reduzierten CuO .	26,55 »	»

Diese völlige Übereinstimmung der in so verschiedener Weise gefundenen Hyaloidinmengen des Ovomukoids bestätigt die Annahme, daß beide Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Hyaloidins unter den erforderlichen Bedingungen und bei geeigneter Ausführung der Versuche eine sichere Bestimmung des Hyaloidins möglich machen, und daß das von mir dargestellte Ovomukoid die gleiche Zusammensetzung hatte, wie das von Zanetti analysierte.

Das Ovomukoid, welches Osborne und Campbell[1]) analysierten, enthielt:

49,02% C, 6,45% H, 12,71% N, 2,38% S.

Nach dem Atomverhältnis N:C = 1:4,503 dieser Zahlen kommen von dem Kohlenstoff 22,05%, also von den 49,02% 10,81 Teile C auf das Hyaloidin und 38,21 auf das Eiweiß. Dieser Zahl entsprechend enthält dieses Ovomukoid 24,47% Hyaloidin von der Formel $C_{26}H_{26}N_2O_{20}$ oder 23,21% von der Formel $C_{26}H_{42}N_2O_{18}$.

Dieses Ovomukoid enthält nur um ein Geringes weniger Hyaloidin, als das von Zanetti und von Langstein, so daß es wohl als identisch mit jenen angesehen werden kann.

1) Osborne und Campbell, Jahrbuch der Chemie 1900, S. 225.

Zanetti[1]) analysierte auch ein von ihm dargestelltes Mukoid aus Serum und fand darin:

47,60% C, 7,10% H, 12,93% N, 2,38% S.

Das Atomverhältnis N : C = 1 : 4,30 des Mukoids verlangt 16,42% des Kohlenstoffs für das Hyaloidin und 83,57% für das Eiweiß, also von den 47,60% C 7,82 Teile für das erstere und 39,78 Teile für das Eiweiß. Dieses Mukoid enthält demnach 17,70% Hyaloidin von der Formel $C_{26}H_{40}N_2O_{20}$ oder 16,80% von der Formel $C_{26}H_{42}N_2O_{18}$.

Maas[2]) ließ auf Eiereiweiß oder kristallisiertes Serumalbumin 1—48 Stunden lang bei verschiedenen Temperaturen »Sechzehntel bis Vierfach-Normalkali« einwirken und fand nach dem Neutralisieren der Flüssigkeit in dem Niederschlag neben Albuminsäure eine in Alkohol lösliche, von ihm als »Alkalialbumose« bezeichnete Substanz von der Zusammensetzung

53,57% C, 7,19% H, 13,62% N, 2,13% S.

Das Atomverhältnis N : C = 1 : 4,60 zeigt aber, daß es, wenn Analysenfehler nicht in Betracht kommen, keine Albumose sein kann, sondern ein Mukoid sein muß, in welchem 24,6% des Kohlenstoffs dem Hyaloidin und 75,4% dem Eiweiß angehören und daher von den 53,57% C 13,18 Teile auf das erstere und 40,45 Teile auf das Eiweiß kommen. Nach diesen Zahlen besteht dieses Mukoid aus 29,8% Hyaloidin von der Formel mit 20 Atomen O oder 28,3% von der Formel mit 18 Atomen O, und nur wenig mehr als $^2/_3$ aus Eiweiß. Es enthält infolge der Abspaltung von Eiweiß bei der Behandlung mit Alkalien noch etwas mehr Hyaloidin als das Ovomukoid.

Hammarsten[3]) stellte im wesentlichen in der von Mörner beim Ovomukoid angewandten Weise ein Mukoid aus Ascitesflüssigkeit dar. Er brachte das Eiweiß durch Kochen zum Gerinnen, fällte aus der vom Gerinnsel abfiltrierten, neutralisierten und eingeengten Flüssigkeit das Mukoid mit Alkohol und dann aus seiner neutralen, wässerigen Lösung mit Essigsäure. Durch diese Fällbarkeit mit Säure schließt sich dieses Mukoid den Mucinen an. Das Präparat reduzierte nach dem Kochen mit Mineralsäuren Kupferoxyd in alkalischer Lösung und war schwefelhaltig. Es gab bei der Analyse

51,40% C, 6,80% H, 13,01% N.

1) Zanetti, a. a. O. oben S. 33.
2) Maas, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1900, Bd. 30, S. 61.
3) Hammarsten, Ebenda 1891, Bd. 15, S. 202.

Nach dem Atomverhältnis N : C = 1 : 4,60 erfordert das Hyaloidin 24,6% von dem Kohlenstoff und 75,4% bleiben für das Eiweiß. Von den 51,40% C kommen 38,76 Teile auf das letztere und 12,64 Teile auf das Hyaloidin, so daß dieses Mukoid 28,6% Hyaloidin von der Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$ oder 27,1% von der Formel mit 18 Atomen O enthält.

Nachdem Scherer (1865) erkannt hatte, daß in den von ihm (1852) entdeckten und von ihm Metalbumin und Paralbumin genannten eigenartigen Bestandteilen der Ovarialkystenflüssigkeiten Substanzen enthalten sind, welche nach dem Kochen mit Mineralsäuren Kupferoxyd in alkalischer Lösung reduzierten, daß demnach Metalbumin und Paralbumin mit Kohlenhydrat gepaarte Eiweißkörper seien, wurden diese Substanzen von Hoppe-Seyler (1870) und seinen Schülern Plósz (1871)[1]) und Obolensky (1871) weiter untersucht. Sie suchten vor allen Dingen die beigemengten Eiweißstoffe durch Koagulieren in der Hitze oder Fällungen mit Chlornatrium oder Alkohol zu entfernen und die Eigenschaften der Muttersubstanz des reduzierenden Körpers sowie die Natur des letzteren festzustellen. Analysen der von beigemengten Eiweißstoffen möglichst befreiten Substanzen hat nur Plósz ausgeführt, ohne anscheinend selbst ein Gewicht auf sie zu legen. Die wenigen von ihm mitgeteilten Analysenwerte scheinen nicht zueinander zu gehören und lassen sich in keiner Weise verwerten.

Schon bevor von Scherer die gleichsam glykosidische Natur der genannten Bestandteile der Ovarialkystenflüssigkeiten erkannt war, hatte Haerlin (1862)[2]) das aus einer solchen Flüssigkeit durch Alkohol gefällte Paralbumin analysiert und darin gefunden:

51,8% C, 6,9% H, 12,8% N, 1,7% S.

Nach dem Atomverhältnis N : C = 1 : 4,72 dieser Zahlen beträgt der Anteil des Hyaloidins an dem Kohlenstoff 27,6% und des Eiweiß 72,4%. Von den 51,8% C kommen 14,3 Teile auf das Hyaloidin und 37,5 Teile auf das letztere. Danach enthält dieses Paralbumin 32,3% Hyaloidin von der Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$ oder 30,7% von der Formel mit nur 18 Atomen Sauerstoff.

Unter der Voraussetzung, daß die mitgeteilten Analysenzahlen zutreffend sind, weist dieser hohe Hyaloidingehalt darauf hin, daß Haerlin es mit dem Metalbumin zu tun gehabt hat, welches nur

1) Plósz, Hoppe-Seylers medizinisch-chemische Untersuchungen, Hft. 4, S. 517, Tübingen 1871. — Obolensky, Pflügers Arch. 1871, Bd. 4 (Paralbumin S. 346).

2) Chem. Zentralbl. 1862. Plósz, a. a. O.

wenig Eiweiß beigemengt enthält und sich völlig den Mukoiden anschließt. Hammarsten bezeichnet das Metalbumin als Pseudomucin, weil es nicht wie die Mucine durch Essigsäure gefällt wird. Auch das von Plósz und von Hammarsten[1]) durch Erhitzen und durch Fällen mit Alkohol vom beigemengten Eiweiß befreite »gereinigte« Paralbumin ist ein solches Pseudomucin, und das von Katharina Mitjukoff und Drechsel[2]) beschriebene Paramucin ist eine in Wasser unlösliche Form des Pseudomucins.

Zwischen diesen in den Ovarialflüssigkeiten vorkommenden Pseudomucinen bestehen keine wesentlichen Unterschiede, nur scheinen die einen im Verhältnis zum Hyaloidin mit mehr, die anderen mit weniger Eiweiß verbunden zu sein und das letztere eine verschiedene Beschaffenheit zu haben. Das Hyaloidin gehört vielleicht der einen oder der anderen der beiden genannten Formeln an.

Hammarsten teilt nur Stickstoff- und Schwefelbestimmungen mit, nach welchen, dem beigemengten Eiweiß entsprechend, das Paralbumin mehr Stickstoff enthält als das Metalbumin.

Von Mucinen haben Obolensky und Fr. Müller Analysen ausgeführt. Das Mucin, welches Obolensky[3]) aus dem wässerigen Auszug der Submaxillardrüse vom Rind durch Fällen mit Essigsäure dargestellt hatte, enthielt:

52,19 % C, 7,18 % H, 11,87 % N.

Dem Atomverhältnis N : C = 1 : 5,13 entsprechend kommen von dem Kohlenstoff 36,6 % oder von den 52,19 % C 19,10 Teile auf das Hyaloidin und 33,09 Teile auf das Eiweiß. Dieses Mucin enthält danach 43,25 % Hyaloidin von der Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$ oder 41,0 % von der Formel $C_{26}H_{42}N_2O_{18}$.

Fr. Müller[4]) analysierte reines, von beigemengten Eiweiß- und Nukleinstoffen befreites Mucin aus Sputum und fand:

48,13 % C, 6,91 % H, 10,75 % N, 1,41 % S.

Dem Atomverhältnis N : C = 1 : 5,226 entsprechend kommen von dem Kohlenstoff 38,55 % auf das Hyaloidin, also von den 48,13 % auf das letztere 18,55 Teile und auf das Eiweiß 29,58 Teile. Nach diesen Zahlen enthält dieses Sputummucin 42,00 % Hyaloidin von der Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$ oder 39,86 % von der Formel $C_{26}H_{42}N_2O_{18}$.

1) Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1882, Bd. 6, S. 194.

2) Leathes, a. a. O.

3) Obolensky, Hoppe-Seylers medizinisch-chemische Untersuchungen 1871, Hft. 4, S. 591. Pflügers Arch. 1871, Bd. 4, S. 336.

4) Fr. Müller, Die Chemie des Mucins und der Mukoide. Sitzungsber. d. Gesellsch. zur Förderung der gesamten Naturwissenschaften zu Marburg 1898, Nr. 6.

Diese beiden Mucine verschiedener Herkunft haben annähernd den gleichen Hyaloidingehalt, der viel höher ist als der des Ovomukoids und vielleicht aller durch Essigsäure aus ihren Lösungen nicht fällbaren Mukoide.

Nach ihrem Schwefelgehalt gehören zu den vorstehend genannten Mukoiden auch die »Mukoide des Bindegewebes« von Hawk und Gies (1901) und das Corneamukoid von Mörner (1894), für welche die dem Buche von Cohnheim[1]) entnommenen Analysenzahlen folgende Verhältnisse ergeben:

für das Bindegewebsmukoid 24,3 % Hyaloidin und im Eiweiß das Atomverhältnis S : C = 1 : 42,1,
für das Corneamukoid 27,3 % Hyaloidin und im Eiweiß das Atomverhältnis S : C = 1 : 49,0.

Dagegen ergab die Berechnung aus den Analysenzahlen von v. Holst[2]) (1904/05) für zwei Mukoide (Serosamucin), beide anscheinend aus Ascitesflüssigkeit, und für ein Mukoid aus Synovialflüssigkeit ganz andere Atomverhältnisse für den Schwefel im Eiweiß:

für das Ascitesmukoid I	25,9 %	Hyaloidin	und	S : C = 1 : 81
» » » II	8,9 »	»	»	S : C = 1 : 94
» » Synovialmukoid	27,8 »	»	»	S : C = 1 : 78

In diesen Fällen handelt es sich offenbar um Fehler bei der Darstellung oder der Analyse. Darauf deutet auch die große Differenz zwischen dem Stickstoffgehalt der beiden Mukoide aus Ascitesflüssigkeit, die bei gleichem Kohlenstoffgehalt nicht weniger als 1,6 % beträgt und deshalb für das stickstoffreichere Mukoid nur 8,9 % Hyaloidin ergab.

Die folgende Zusammenstellung gibt eine Übersicht über den Gehalt des Hyaloidins von der Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$ in den untersuchten Protomukoidinen, Mukoiden und Mucinen.

1.	Protomukoidine I, II, VI von Leathes	96,15 %	Hyaloidin
2.	Protomukoidine III, IV, V von Leathes	94,20 »	»
3.	Protomukoidin V von Leathes	88,60 »	»
4.	Submaxillarmucin Obolensky	43,25 »	»
5.	Sputummucin Fr. Müller	42,00 »	»
6.	Metalbumin Haerlin	32,30 »	»
7.	Albuminmukoid Maas	29,80 »	»
8.	Ascitesmukoid Hammarsten	28,60 »	»
9.	Ovomukoid Zanetti und Ovomukoid Schmiedeberg	26,50 »	»
10.	Ovomukoid Osborne-Campbell	24,47 »	»
11.	Seromukoid Zanetti	17,70 »	»

1) Cohnheim, Die Chemie der Eiweißkörper 1911, 3. Aufl., S. 375 und 376.
2) Nach den Analysenzahlen im Biochemischen Handlexikon 1910, Bd. IV, S. 140.

2. Der Schwefelgehalt der Mukoide und Mucine.

Bemerkenswert ist der hohe Schwefelgehalt der Mukoide und Mucine. Nimmt man an, daß aller Schwefel dem Eiweiß angehört, so ergibt sich auf Grund der vorstehenden Berechnungen für das Eiweiß nach Abzug des Hyaloidins folgendes Atomverhältnis S : C:

	S : C	Prozent S
Eiweiß des Ovomukoids Osborne-Campbell	1 : 42,8	3,15
» » Seromukoids Zanetti	1 : 44,6	2,90
» » Ovomukoids Zanetti	1 : 44,5	3,02
» » Mukoids Maas	1 : 50,6	3,03
» » Mucins Fr. Müller	1 : 55,9	2,43
» » Paralbumins Haerlin	1 : 58,8	2,51.

Aber auch die Mukoide selbst sind schwefelreicher als die Eiweißstoffe. Das Atomverhältnis S : C beträgt:

	S : C	Prozent S
im Seromukoid Zanetti	1 : 53,3	2,38
» Ovomukoid Osborne-Campbell	1 : 54,9	2,38
» Ovomukoid Zanetti	1 : 58,5	2,22
» Mukoid Maas	1 : 67,0	2,13

Von allen eigentlichen Eiweißstoffen und ihren schwefelhaltigen Verdauungsprodukten, den Albumosen und Peptonen, hat das Serumalbumin nach übereinstimmenden älteren und neueren Analysen im Verhältnis zu den Schwefelatomen die geringste Anzahl von Kohlenstoffatomen; das Verhältnis S : C ist höchstens 1 : 78, beim Eieralbumin nicht unter 1 : 80, bei den Globulinen und Albumosen 1 : 110—120. Nur beim »Euglobulin« ist dieses Verhältnis rund 1 : 77, also wie beim Serumalbumin, wenn die Analysenzahlen von Langstein[1]) zutreffend sind.

Die Chondroitinschwefelsäure-Mukoide.

Andere Mukoide sind schwefelreicher als die gewöhnlichen Eiweißstoffe, weil sie Chondroitinschwefelsäure enthalten. Zu ihnen gehören das Chondromukoid von Mörner (1889), das Osseomukoid I und II von Hawk und Gies (1901), das Tendomukoid I und II von Chittenden und Cutter und von Posner und Gies (1904). Die Atomverhältnisse zwischen dem Schwefel und Kohlenstoff sind in ihnen folgende[2]):

1.	Chondromukoid	S : C = 1 : 52,1
2.	Osseomukoid I	S : C = 1 : 52,0
3.	» II	S : C = 1 : 61,8
4.	Tendomukoid I	S : C = 1 : 55,8
5.	» II	S : C = 1 : 58,2

1) Langstein, Hofmeisters Beiträge z. chem. Phys. u. Path. 1901, Bd. 1, S. 83.

2) Nach den Analysenzahlen im Biochemischen Handlexikon 1910, Bd. IV, S. 149—151.

Direkt nachgewiesen ist die Chondroitinschwefelsäure im Chondromukoid und von Levene und Mandel (1903) im Tendomukoid, nur scheinen sie die Säure nicht als Chondroitinschwefelsäure erkannt zu haben. Im Osseomukoid fand man abspaltbare Schwefelsäure.

Daß das Mucin keine Chondroitinschwefelsäure enthält, habe ich schon früher festgestellt[1]) und jetzt aus dem Ovomukoid das Hyaloidin dargestellt. Auch das Ovomukoid ist frei von dieser Säure. Daher stimmt der aus den Analysenzahlen berechnete Hyaloidingehalt vollständig mit dem durch die Reduktion von Kupferoxyd gefundenen überein. Da beim Ovomukoid und Mucin der Schwefelgehalt nicht von der Chondroitinschwefelsäure abhängt, so ist eine solche Abhängigkeit auch für die oben (S. 38) genannten Mukoide nicht anzunehmen. Dagegen ist es wahrscheinlich, daß in jenen Mukoiden und Mucinen ein Teil des Schwefels im »oxydierten Zustande«, vielleicht sogar als Schwefelsäure mit Eiweiß gepaart, enthalten ist. Zanetti[2]) gibt an, daß er bei der Behandlung des Ovomukoids mit konzentrierter Salzsäure unter den Spaltungsprodukten außer dem reduzierenden Körper (Glykosamin) auch Schwefelsäure nachweisen konnte. Wenn man von den Analysenzahlen des Ovomukoids die Beträge abzieht, welche auf den berechneten Hyaloidingehalt kommen, so geben die für das Eiweiß verbleibenden Kohlenstoff-, Stickstoff- und Sauerstoffmengen Atomverhältnisse, die für die Annahme von höher oxydiertem Schwefel in diesem Eiweiß zu sprechen scheinen. Doch läßt sich wegen der Unsicherheit der Analysenzahlen für den Wasserstoff nicht positiv entscheiden, ob die in diesen Atomverhältnissen im Vergleich zu anderen Eiweißstoffen in größerer Zahl enthaltenen Sauerstoffatome unabhängig vom Wasserstoff bestehen oder mit diesem verbunden sind. Wahrscheinlich werden bei der Bildung der Mukoide und Mucine aus den Eiweißstoffen von den letzteren die schwefelhaltigen Bestandteile verhältnismäßig weniger abgespalten als die schwefelfreien. Die Frage »über die Beziehungen des Hyaloidins zu der Bildung der Chondroitinschwefelsäure, des Collagens und des Amyloids im Organismus« behandelt die an diese sich anschließende Abhandlung. Die Bildungsstätten der hyaloidinhaltigen und der chondroitinschwefelsäurehaltigen Mukoide sind ganz verschieden.

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28, S. 378.

2) Zanetti, a. a. O.

3. Allgemeines über Hyaloidinverbindungen.

In den Hyaloidinverbindungen ist das Hyaloidin mit Eiweiß oder Eiweißabkömmlingen fest verbunden. Man kann vier Kategorien solcher Verbindungen unterscheiden:

1. Albumine, Globuline, Fibrin, deren Hyaloidingehalt noch unbekannt ist, sowie auch der ihrer Verdauungsprodukte.

2. Mucine und Mukoide, welche hyaloidinreicher als die Eiweißstoffe sind, aber wie diese alle Eiweißreaktionen geben: bleihaltige Kalilauge beim Erhitzen schwärzen und mit Millons Reagens sich rot färben.

3. Mukoidine [1]). Sie entstehen durch die Einwirkung von Alkalien auf hyaloidinhaltige Eiweißstoffe, auf Mucine und Mukoide und lassen sich durch das Kupfer-Kaliverfahren darstellen. Sie sind noch schwefelhaltig, schwärzen aber nicht bleihaltige Kalilauge und geben nicht die Millonreaktion. Ihr biuretartig reagierender Komponent entspricht dem reinen Glutin.

4. Protomukoidine. Hierher gehören die in der vorstehenden Abhandlung S. 24 und 25 näher besprochenen Präparate von Leathes, welche schwefelfrei sind und deren biuretartig reagierender Bestandteil wie die Protamine stickstoffreich ist.

Bei der Darstellung des Hyaloidins wird durch die Einwirkung der Alkalien das Eiweiß gleichsam stückweise von dem Hyaloidin abgespalten. Dagegen läßt sich vorläufig nicht übersehen, wie die Mukoide in den Ovarialkysten entstehen. Wenn man annehmen darf, daß sie aus dem Serumalbumin oder Globulin gebildet werden, wie es wahrscheinlich ist, so kann es sich dabei nur um fermentative Spaltungsvorgänge, wie bei der peptischen und tryptischen Verdauung handeln. Die Frage, ob bei solchen Vorgängen von dem Eiweißmolekül bloß hyaloidinfreie Produkte abgespalten werden und nur die Restsubstanz hyaloidinhaltig bleibt oder ob das Hyaloidin sich auf die einzelnen Spaltungsprodukte verteilt, wird sich zunächst an den Produkten der peptischen und tryptischen Verdauung ermitteln lassen. Einzelne Beobachtungen deuten darauf hin, daß manche Verdauungsprodukte hyaloidinreiche Verbindungen sind.

Pick fand (1897) eine Deuteroalbumose, die einen großen Glykosamingehalt hatte. R. Cohn [2]) gibt an, daß es ihm bei Reinigung der Deuteroalbumosen des Witteschen Peptons gelungen sei, die als Deuteroalbumosen A und C bezeichneten Körper völlig von

---

1) Vgl. die vorstehende Abhandlung S. 4 und 24.

2) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1899, Bd. 28, S. 285.

den die Kohlenhydratreaktion veranlassenden Beimengungen zu befreien. Hingegen ergab sich bei fortschreitender Reinigung immer deutlicher ein hoher Kohlenhydratgehalt der Deuteroalbumose B und des davon abstammenden Peptons A, der bei der Spaltung in reichlicher Bildung reduzierender und osazonbildender Substanz zum Ausdruck kam. Man hat solche kohlenhydratreichen Albumosen als Glykoalbumosen bezeichnet[1]).

Es wird weiter darauf ankommen, den Hyaloidingehalt sowohl der genuinen Eiweißstoffe als auch ihrer Verdauungsprodukte sicher qualitativ und auch quantitativ zu bestimmen, was auf Grund ihres Reduktionsvermögens wie bei den Mukoiden geschehen könnte. Man hat auch vielfach solche Bestimmungen ausgeführt, ist aber dabei zu keinen übereinstimmenden und verwertbaren Ergebnissen gelangt, wegen der Schwierigkeiten, die sich einer solchen Untersuchung entgegenstellen und die sich besonders für die genuinen Eiweißstoffe nicht leicht werden überwinden lassen. Ich selbst bin nicht mehr dazu gekommen, die Bedingungen für solche Bestimmungen zu untersuchen, und kann nur im Anschluß an die im vorstehenden mitgeteilten Bestimmungen des Reduktionsvermögens der Mukoide bemerken, daß ein kurzes, etwa 15—20 Minuten dauerndes Kochen mit konzentrierterer Salzsäure günstiger zu sein scheint, als ein längeres Kochen mit verdünnter Säure. Es kommt vor, daß man durch Kochen mit verdünnterer Säure beim Albumin überhaupt keine Reduktion von Kupferoxyd erhält, wenigstens keine Ausscheidung von Kupferoxydul. Krawkow (1896) konnte nach 2—3 Stunden anhaltendem Kochen von koaguliertem Eiereiweiß mit 3—5%iger Salzsäure einen Niederschlag von Kupferoxydul nicht bemerken, obgleich das Vorhandensein des letzteren sich durch Ferricyankalium nachweisen ließ. So ist es auch erklärlich, daß Mörner (1893), Spenzer und Drechsel (1897), Abderhalden und seine Mitarbeiter (1904) u. a. nach dem Kochen von Albumin mit Salzsäure keine oder nur eine sehr geringe Reduktion von Kupferoxyd in alkalischer Lösung beobachten konnten. Am sichersten erreicht man in solchen Versuchen die Abscheidung von Kupferoxydul, wenn man, ähnlich wie es vorstehend (S. 13 und 34) bei den Reduktionsbestimmungen an den Mukoiden angegeben ist, das Kochen des Eiweißes mit verdünnter Salzsäure beginnt und so lange unter Verdampfen der Flüssigkeit fortsetzt, bis reichliche Mengen von Salzsäure entweichen. Dann neutralisiert man die

1) Vgl. Langstein, Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. 1905, Bd. 6, S. 349.

Flüssigkeit bis zu schwach saurer Reaktion mit Kali, filtriert sie vom ausgeschiedenen Eiweiß ab und prüft unter starkem Kochen, ob in der alkalisch gemachten Flüssigkeit eine Reduktion von Kupferoxyd und eine Ausscheidung von Kupferoxydul eintritt. Das letztere setzt sich bei schwacher Reduktion erst nach einigem Stehen am Boden des Glases ab. Das Kochen für die Reduktion muß in stark alkalischer Lösung erfolgen, um zu verhindern, daß das Kupferoxydul, z. B. durch vorhandenes Ammoniak, gelöst wird.

4. Die früheren Reduktionsversuche an hyaloidinhaltigen Eiweißsubstanzen.

Wenn schon der qualitative Nachweis der Bildung reduzierender Substanzen aus Eiweiß in manchen Fällen mit Schwierigkeiten verbunden ist und leicht mißlingt, so ist es erklärlich, daß die quantitativen Bestimmungen des Reduktionsvermögens keine konstanten Resultate ergeben haben, sich auch schwer beurteilen und mit meinen Reduktionsversuchen nicht unmittelbar vergleichen lassen, weil nicht die reduzierten Kupfermengen angegeben werden, sondern die Mengen der reduzierten Substanz auf Glykose oder Glykosamin berechnet. Zur Veranschaulichung des Gesagten seien hier die hauptsächlichsten Reduktionsversuche kurz angeführt. Fr. Müller[1]) kochte sein reines Sputummucin 3 Stunden lang mit 2,5%iger Salzsäure und erhielt in drei Versuchen 32,76, 36,6 und 34,00% reduzierende Substanz, nach 5 Stunden langem Kochen mit 3,75%iger Salzsäure 36,9% reduzierende Substanzen, in allen Fällen auf Traubenzucker berechnet. Nach Allihns Tabelle reduzieren 100 Glykose 244,0 Kupferoxyd. Dem Mittel der beiden maximalen Zahlen mit 36,7% Glykose entspricht eine Reduktion von 89,5 CuO und dieser Menge, da 100 Hyaloidin 138 CuO reduzieren[2]), für das Mucin ein Gehalt von 64,8% Hyaloidin, also fast genau das 1½fache von 42,0%, die ich für dieses selbe Mucinpräparat aus den Analysenzahlen berechnet habe[2]).

Dagegen stimmen die von Fr. Müller für das Submaxillardrüsenmucin gefundenen Reduktionswerte mit dem von mir für das Submaxillardrüsenmucin von Obolensky berechneten Hyaloidingehalt[2]) nahe überein. Müller erhielt 20,8% und 23,5% reduzierende Substanz auf Traubenzucker berechnet. Diese Glykosemengen reduzieren im Mittel 54,0 CuO, entsprechend 39,1% Hyaloidin. Für

1) Fr. Müller, Die Chemie des Mucins und der Mukoide. Sitzungsber. d. Ges. zur Förderung der gesamten Naturw. zu Marburg, Nr. 6, Juli 1898.

2) Vorstehend S. 37.

das Submaxillarmucin von Obolensky ergab die Berechnung 43,25 % Hyaloidin[1]). Steudels (1901/02) Reduktionswert für dieses Mucin, welcher auf Glykose berechnet 13,3 % beträgt, verlangt nur einen Hyaloidingehalt von 23,4 %. Langstein (1901) fand bei ½-, 2- und 3stündigem Kochen von Euglobulin mit 3 %iger Salzsäure 8,43, 8,72 und 8,13 % rudizierende Substanz auf Glykose berechnet. Dem Mittel dieser Zahlen entspricht ein Hyaloidingehalt von rund 15 %. Für das Eieralbumin erhielt Seemann (1898) 9 % reduzierende Substanz auf Glykose berechnet und Langstein (1900) für das kristallisierte Eieralbumin 10—11 % auf Glykose berechnet. Das Mittel dieser drei Zahlen erfordert einen Hyaloidingehalt von 17,6 %. Hofmeister (1897) schätzt den Kohlenhydratgehalt des krystallisierten Eieralbumins auf 15 %.

Dieses Albumin mit dem Atomverhältnis N : C = 1 : 4,0 enthält auf 1 Atom N 0,2 Atome C mehr als die Globuline, deren Atomverhältnis 1 : 3,8 den obigen Berechnungen zugrunde gelegt wurde. Nimmt man an, daß diese 0,2 Atome C dem Hyaloidin angehören, so ergibt die Berechnung, daß von den 53,3 % C, den das kristallisierte Eieralbumin enthält, 7,0 % = 3,7 Teile auf das Hyaloidin kommen, die für dieses Eiweiß im Vergleich mit jenen Globulinen einen Mehrgehalt von 8,3 % Hyaloidin ergeben würden.

5. Das stickstofffreie Kohlenhydrat des Schneckenmucins.

Neben den Mucinen und Mukoiden, welche entweder Hyaloidin oder Chondroitinschwefelsäure enthalten, bildet das Schneckenmucin eine dritte Kategorie solcher »Glykoproteide«. Es enthält einen stickstofffreien Kohlenhydratabkömmling. Eichwald (1865) stellte aus der Abkochung der zerriebenen Weinbergschnecken durch Fällen mit Essigsäure das Mucin dar und fand, daß es nach dem Kochen mit Säuren Kupferoxyd reduzierte. Hammarsten[2]) isolierte den Kohlenhydratabkömmling aus verschiedenen Teilen der Weinbergschnecke durch Einwirkung von Kali bei gewöhnlicher Temperatur, wobei dieser Bestandteil immer ärmer an Stickstoff und schließlich stickstofffrei wurde. Er bildete eine gummiartige, in Wasser mit schwacher Opaleszenz lösliche Masse, welche durch Jod nicht gefärbt wurde und weder mit dem tierischen Gummi von Landwehr noch mit dem Glykogen identisch war. Ich kann die Angaben von Hammarsten voll bestätigen. Namentlich ist es nicht schwer, mittels des Kupferkaliverfahrens das Schneckengummi völlig

1) Vgl. vorstehend S. 37.

2) Hammarsten, Pflügers Arch. 1885, Bd. 36, S. 373.

frei von jeder Spur von biuretartig reagierenden Bestandteilen darzustellen. Es bildet im kupferfreien Zustand eine lockere, pulverförmige, blendend weiße Masse. Sie gab alle für die Pentosen charakteristischen Farbenreaktionen, so daß sie ein Pentosan enthalten muß. Da aber Hammarsten fand, daß der aus dem Gummi dargestellte Zucker, der rechtsdrehend war, durch Hefe in Gärung versetzt wurde, die aber erst nach einiger Zeit eintrat, so vermutet Hammarsten, daß nur ein Teil des Zuckers gärungsfähig sei. Es ist daher wahrscheinlich, daß das Schneckengummi aus einem Glykosan und einem Pentosan zusammengesetzt ist.

Hammarsten analysierte das Fuß- und das Mantelmucin und erhielt bei beiden fast genau die gleichen Zahlenwerte[1]), die im Mittel betragen:

50,40 % C, 6,81 % H, 13,56 % N, 1,70 % S.

Da das Kohlenhydrat des Schneckenmucins stickstofffrei ist, so gehört der Stickstoff ganz dem Eiweiß an. Wenn man für dieses das gleiche Atomverhältnis N : C = 1 : 3,8 annimmt, wie für das Eiweiß in den vorstehend besprochenen Mukoiden und Mucinen, so ergibt die Berechnung, daß von den 50,4 % C des Schneckenmucins dem Stickstoffgehalt von 13,56 % entsprechend 44,1 Teile auf das Eiweiß und 6,3 Teile auf daß Kohlenhydrat kommen. Wenn dieses ein Glykosanpentosan von der Zusammensetzung $C_{11}H_{18}O_9$ mit 44,8 % C ist, so enthält das Schneckenmucin 14,0 % von diesem Glykosanpentosan. Man kann auch durch eine Vergleichung der Atomzahlen des Schneckenmucins mit denen eines kohlenhydratfreien Eiweißstoffes einen Einblick in die Natur dieses Kohlenhydrats und seiner Menge in dem Schneckenmucin gewinnen. Die Atomverhältnisse der Analysenzahlen des letzteren sind folgende:

I. $C_{87}H_{138}N_{20}SO_{35}$. Summe der Atomgewichte 2055,6.

	Berechnet	Gefunden
C	50,78	50,40
H	6,78	6,81
N	13,63	13,56
S	1,55	1,70

Von den Globulinen, in welchen das Atomverhältnis N : C = 1 : 3,8 ist, hat Hammarsten das aus dem Fibrinogen durch spontane fermentative Gerinnung sowie das durch Koagulation in der Hitze entstandene Fibringlobulin analysiert und bei allen Präparaten

1) Nach den Angaben im Biochemischen Handlexikon 1910, Bd. IV, S. 142.

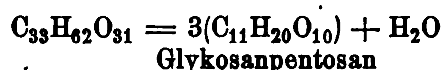
miteinander gut übereinstimmende Zahlen erhalten, aus welchen ich schon früher die für beide Globuline identischen, mit den Analysenwerten scharf übereinstimmenden Atomverhältnisse berechnet habe[1]). Es sind:

II. $C_{114}H_{176}N_{30}SO_{37}$. Summe der Atomgewichte 2590.

Bringt man in diesen beiden Atomformeln den Stickstoff auf die gleiche Atomzahl und zieht die Atomzahlen für den Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff der Globulinformel von denen der Mucinformel ab, so erhält man die dem Kohlenhydrat gehörenden Atome nach folgender Gruppierung der Atomformeln:

$$\begin{array}{rl} \text{I.}\quad 3\,(C_{87}H_{138}N_{20}SO_{35}) = & C_{261}H_{414}N_{60}S_3O_{105} \\ \text{II.}\quad 2\,(C_{114}H_{176}N_{30}SO_{37}) = & \underline{C_{228}H_{352}N_{60}S_2O_{74}} \\ \text{Differenz zwischen I und II} = & C_{33}H_{62}(S)O_{31} \end{array}$$

Die Atomzahl $33 = 3\ (6 + 5)$ für den Kohlenstoff deutet auf ein Glykosanpentosan hin, und dazu stimmen auch die Atomzahlen für den Wasserstoff und Sauerstoff und geben, abgesehen von dem Wasser, die kleinste Formel eines solchen Glykosanpentosans:



$$C_{33}H_{62}O_{31} = 3(C_{11}H_{20}O_{10}) + H_2O$$

Glykosanpentosan

Mit dem Eiweiß ist es in der Form $C_{11}H_{18}O_9$ verbunden, und das Gewicht seiner Atome 294 macht 14,3 % des Gewichts 2055,6 der Atome der Formel I aus. Diese Menge ist fast die gleiche wie die vorstehend berechnete von 14,0 %.

Da Pentosane im Pflanzenreich sehr verbreitet sind, aber nicht im Eiweiß gebunden vorkommen, so darf man annehmen, daß die Schnecke ihr Kohlenhydrat mit der Nahrung nicht als Eiweißbestandteil, sondern unabhängig von diesem aufnimmt und es dann mit dem Eiweißstoff zu Mucin verbindet. Daraus folgt dann weiter, daß die Schnecke auf eine pentosanhaltige Nahrung angewiesen ist. In dieser Richtung wird man auch die Erklärung zu suchen haben, warum die Schmetterlingsraupen, z. B. die Seidenraupe, auf die Blätter bestimmter Pflanzen als Nahrung angewiesen sind. Andere biologische Fragen werden sich an die weiteren Untersuchungen über die Kohlenhydratkomponenten von Eiweißstoffen anschließen.

Baden-Baden, im März 1920.

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 39, S. 5.

III.

223. Über die Beziehungen des Hyaloidins zu der Bildung der Chondroitinschwefelsäure, des Collagens und des Amyloids im Organismus.

Von

O. Schmiedeberg.

1. Über die Bestandteile und die Zusammensetzung der Chondroitinschwefelsäure.

Zu der gleichen Gruppe von stickstoffhaltigen Kohlenhydratabkömmlingen, wie das in der ersten der vorstehenden Abhandlungen beschriebene Hyaloidin, gehört auch die Chondroitinschwefelsäure. Es lag daher nahe, zu untersuchen, ob diese Säure im Organismus aus dem Hyaloidin entstehen kann. Dabei kommt es vor allem darauf an, die Zusammensetzung der Chondroitinschwefelsäure und ihrer Spaltungsprodukte kennen zu lernen, um zunächst wenigstens die Möglichkeit einer solchen Abstammung beurteilen zu können.

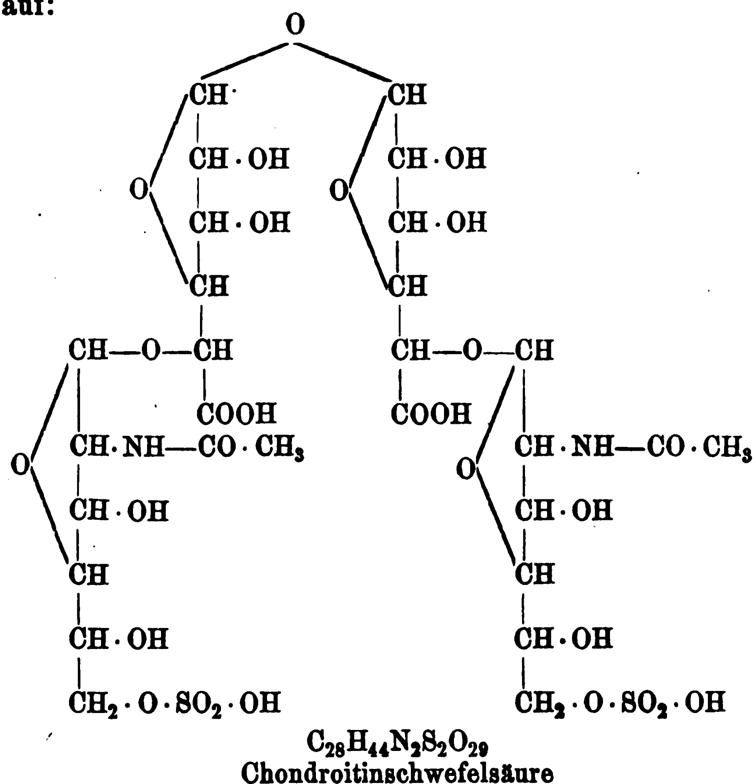
Bei meinen Untersuchungen über diese Säure[1]) war ich zu dem Resultat gelangt, daß sie aus Glykosamin, Glykuronsäure, Essigsäure und Schwefelsäure zusammengesetzt ist, und suchte durch eine Strukturformel zu veranschaulichen, wie ich mir die Verbindung dieser Komponenten untereinander dachte. Gegen meine Angaben sind von verschiedenen Seiten mancherlei Einwände erhoben worden, die sich teils auf die Frage des Vorhandenseins dieser Komponenten und teils auf die Zulässigkeit der von mir aufgestellten Strukturformel bezogen. Von diesen Einwänden haben die, welche das Glykosamin und die Glykuronsäure als Komponenten nicht anerkennen wollten, sich bereits als unzutreffend erwiesen. Levene und La Forge

1) Archiv für experim. Pathol. u. Pharm. 1891, Bd. 28, S. 355.

aber suchen in fünf Abhandlungen darzutun[1]), daß die Chondroitinschwefelsäure einen Aufbau habe, der ganz verschieden von dem von mir angenommenen ist.

Ich beabsichtigte, eine eingehendere Untersuchung der Chondroitinschwefelsäure und ihrer Abkömmlinge auszuführen, um die vorliegenden tatsächlichen Angaben über diese Substanzen zu prüfen und hatte mir dazu bereits die nötigen Präparate der Chondroitinschwefelsäure und ihrer Baryumsalze mit möglichster Sorgfalt dargestellt, als meine Tätigkeit im Laboratorium unterbrochen wurde. Jetzt muß ich mich bei der Erörterung der angedeuteten Fragen hauptsächlich auf das in der Literatur vorhandene Material beschränken.

Levene und La Forge stellen auf Grund ihrer experimentellen Ergebnisse für die Chondroitinschwefelsäure die folgende Strukturformel auf:



$C_{28}H_{44}N_2S_2O_{29}$
Chondroitinschwefelsäure

Nach dieser Formel wäre die Chondroitinschwefelsäure eine gepaarte Glykuronsäure, und dementsprechend auch das Chondroitin

1) Levene und La Forge, On chondroitin sulfuric acid. The Journ. of Biological Chemistry. 1. Abhandlung, vol. 15, p. 69; 2. Abhandlung, vol. 15, p. 155, 1913; 3. Abhandlung, vol. 18, p. 123, 1914; 4. Abhandlung, vol. 20, p. 433, 1915; 5. Abhandlung, On chondrosamin. Proceeding of National Academy of Sciences of the U. S. of America 1915, vol. I, p. 190.

und das Chondrosin. Das ist aber völlig ausgeschlossen. Von den Autoren, welche von dem, was ich über diese Verbindungen ermitteln konnte, so gut wie nichts übrig lassen wollten, hat meines Wissens keiner behauptet, daß die Chondroitinschwefelsäure und ihre genannten Abkömmlinge gepaarte Glykuronsäuren seien. Levene und La Forge sind zu dieser Formel gekommen, weil ihre Versuche ergeben haben sollen, daß das Chondrosin eine freie Aminogruppe enthalte, die dadurch entstanden sei, daß bei seiner Darstellung durch Erhitzen mit Salzsäure das Acetyl von dem Stickstoff als Essigsäure abgespalten wurde. Sie stellten chondroitinschwefelsaures Baryum dar, erhitzten dieses für die Darstellung des Chondrosins 1 Stunde lang auf dem Wasserbade mit einem Gemisch aus gleichen Teilen konzentrierter Salzsäure und Wasser, dampften das Fitrat im Vakuum zum dicken Sirup ein, fällten die Substanz mit Alkohol aus und reinigten sie durch Umfällen mit Alkohol aus der Lösung in Wasser. Sie hielten diese Substanz für salzsaures Chondrosin. Es gab bei der Behandlung mit salpetriger Säure 3,67% »Aminostickstoff«. Levene und La Forge haben sich auf diesen einen Versuch beschränkt und die Substanz überhaupt nicht weiter untersucht.

Es fragt sich nun, ob sie es in der Tat mit reinem Chondrosin zu tun hatten. Wenn die von ihnen angenommene Strukturformel richtig wäre, so müßte beim Erhitzen auf dem Wasserbade mit der verhältnismäßig starken Salzsäure und durch die sich beim Eindampfen im Vakuum konzentrierende Säure auch eine Spaltung zwischen der Glykuronsäure- und der Hexosamingruppe eingetreten sein, wie unter solchen Umständen bei anderen gepaarten Glykuronsäuren zwischen ihren Komponenten. Daraus folgt, daß die Formel von Levene und La Forge nicht richtig sein kann, daß vielmehr die Glykuronsäure am Stickstoff gebunden ist, wie ich es in meiner angeführten Abhandlung angenommen habe. Wenn das aber zutreffend ist, so kann bei der Spaltung der Chondroitinschwefelsäure kein Chondrosin entstehen, welches eine freie Aminogruppe hat. Es bleibt nichts übrig, als anzunehmen, daß in ihrem Versuch die Einwirkung der Salzsäure weiter als zur Bildung von Chondrosin gegangen ist und daß dabei Hexosamin abgespalten wurde, aus welchem dann die salpetrige Säure den Aminostickstoff frei machte. Ich halte daher auch jetzt meine ursprüngliche Auffassung für zutreffend, daß die Glykuronsäure am Stickstoff gebunden ist, und zwar in derselben Weise, wie ich sie in der angeführten Abhandlung für das Hyaloidin zu begründen gesucht habe.

Levene und La Forge begründen die in ihrer Formel zum Ausruck kommende Annahme, daß in der Chondroitinschwefelsäure auf ein Atom N nicht drei Acetylgruppen enthalten seien, wie ich angenommen habe, sondern nur die eine mit dem Stickstoff verbundene, durch folgende Versuchsergebnisse. Sie fanden bei der Analyse eines Baryumsalzes der Chondroitinschwefelsäure 26,18 % C, 4,45 % H, 2,18 % N, also das Atomverhältnis N:C = 1:14. Von einem anderen Baryumsalz dieser Säure gaben 2,5 g 0,1036 g N und die gleiche Menge von 2,5 g im Mittel von drei Bestimmungen 0,459 g Essigsäure. Die Resultate dieser Versuche entsprechen einem Verhältnis von 1 Mol. Essigsäure zu 1 Atom N und 14 Atome C.

Man kann zugestehen, daß das von ihnen dargestellte chondroitinschwefelsaure Baryum, dem, wie sie angeben, auch Chondroitin beigemengt war, in der Tat auf ein Atom Stickstoff nur ein Mol. Essigsäure enthalten hat. Aber eine nähere Betrachtung der bekannten Analysenwerte der Chondroitinschwefelsäure und des Chondroitins zeigt, daß das Atomverhältnis N : C ein sehr verschiedenes ist.

Es geben die mir bekannten Analysenzahlen für die Chondroitinschwefelsäure (Nr. 1—5) und für das Chondroitin (Nr. 6) folgende Atomverhältnisse:

1. N:C
1:12,3[1], 1:13,0[2] = 1:12,5

2. N:C
1:14,1[3], 1:14,3[1] = 1:14

3. N:C
1:15,1[1], 1:15,5[1], 1:15,5[4] = 1:15

4. N:C
1:16,0[4], 1:16,3[1] = 1:16

5. N:C
1:17,0[4], 1:17,3[4] = 1:17

6. N:C
1:17,6[4], 1:17,7[4] = 1:17,65 = 1:18

Es ist nicht anzunehmen, daß diese bei den Untersuchungen aller Experimentatoren sich wiederholenden Verschiedenheiten in dem Atomverhältnis zwischen Stickstoff und Kohlenstoff auf Analysenfehler und Verunreinigungen der Präparate beruhen.

Das von mir beim Chondroitin gefundene, nach oben abgerundete Atomverhältnis N:C = 1:18 hatte mich veranlaßt, für diese Substanz

1) Kondo, Zur Kenntnis der Chondroitinschwefelsäure. Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 26, S. 116.

2) Mörner, nach Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 1911, 3. Aufl., S. 372.

3) Levene und La Forge, a. a. O. oben S. 2, 2. Abhandl.

4) Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28, S. 355.

und die Chondroitinschwefelsäure auf 1 Atom Stickstoff 3 Acetyle anzunehmen. Für meine und andere Präparate, in denen die Anzahl der Kohlenstoffatome unter 18 blieb, konnte eine teilweise Abspaltung von Essigsäure geltend gemacht werden. Alle meine Präparate waren ohne jedes Erhitzen bei gewöhnlicher Temperatur dargestellt und dennoch betrug dieses Verhältnis in anderen meiner Präparate nur 1:15,5—16.

Deshalb konnte man annehmen, daß bei der Darstellung der Chondroitinschwefelsäure oder ihrer Salze unter Erhitzen eine noch größere Abnahme der Anzahl der Kohlenstoffatome in dem Verhältnis N:C für eine noch stärkere Abspaltung von Essigsäure sprach.

Levene und La Forge zogen den Knorpel mit 2%igem Kali aus, neutralisierten den Auszug mit Essigsäure und dampften ihn dann nach Zusatz von einem Überschuß von Baryumkarbonat auf dem Wasserbade ein. Da die Flüssigkeit beim Eindampfen alkalisch war, so konnte dabei leicht eine Verseifung eintreten.

Kondo neutralisierte den alkalischen Auszug des Knorpels ebenfalls mit Essigsäure, kochte ihn dann mit überschüssigem Baryumkarbonat auf, brachte das Filtrat, das also alkalisch war, nach Zusatz von ein wenig Baryumkarbonat auf dem Wasserbade zur Trockne, kochte den Rückstand mit Wasser aus und fällte das chondroitinschwefelsaure Baryum mit Alkohol.

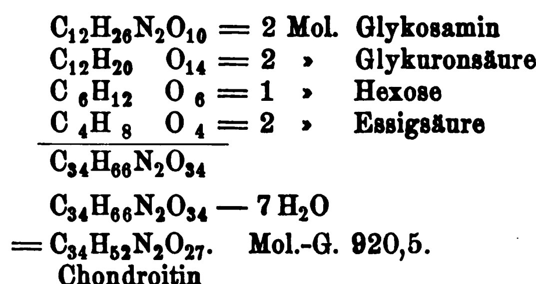
Zur Erklärung der großen Schwankungen des Atomverhältnisses N:C der Chondroitinschwefelsäure läßt sich zunächst die Annahme einer Abspaltung von Essigsäure nicht umgehen. Die Frage aber, ob dabei nur ein acetylärmeres, aber einheitliches Produkt gebildet wird, oder ob ein Gemenge mit verschiedenem Acetylgehalt entsteht, kann ohne die Kenntnis des letzteren nicht erörtert werden. Deshalb kam es darauf an, zu prüfen, ob die Chondroitinschwefelsäure nach den Angaben von Levene und La Forge auf 1 Atom Stickstoff nur 1 Mol. Acetyl enthält oder, wie ich es angenommen habe, 3 Acetyle.

Da ich nicht mehr in der Lage war, die Bestimmungen selbst auszuführen, so hatte Herr Privatdozent Dr. Hermann Wieland die Freundlichkeit, an einem Präparat die Essigsäure und an einem anderen die Essigsäure und den Stickstoff zu bestimmen. Das letztere Präparat bestand aus freier Chondroitinschwefelsäure von den oben S. 48 erwähnten Präparaten. Sie war nur durch Stehen über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet und gab bei der Bestimmung 2,11% Stickstoff und 8,33% Essigsäure, also auf 1 Atom des ersteren 0,92 Atome der letzteren. Das zweite Präparat war die

von mir früher analysierte Kaliumverbindung eines Gemenges von Chondroitinschwefelsäure und Chondroitin[1]). Sie enthielt 2,15 % Stickstoff und gab 6,57 % Essigsäure, so daß von der letzteren nur 0,72 Mol. auf 1 Atom Stickstoff kommen.

Die Ergebnisse dieser Bestimmungen bestätigen die Annahme von Levene und La Forge, daß die Chondroitinschwefelsäure auf 1 Atom Stickstoff nur 1 Atom Acetyl enthält.

Es fragte sich nun, wie die von mir bei meinen früheren Untersuchungen gefundenen Analysenwerte mit diesem Acetylgehalt in Einklang zu bringen sind. Die beste Übereinstimmung der Analysenzahlen mit einer Formel ergibt sich, wenn man annimmt, daß die Chondroitinschwefelsäure und das Chondroitin nicht bloß aus 2 Mol. Glykosamin, 2 Mol. Glykuronsäure und 2 Mol. Essigsäure gebildet sind, sondern neben diesen Gruppen noch eine dritte stickstofffreie Atomgruppe, wahrscheinlich ebenfalls ein Kohlenhydrat, enthalten, das aber nicht Glykuronsäure, sondern eine Hexose ist. Die nachstehende Zusammenstellung veranschaulicht die Bildung der Chondroitinformel aus diesen Bestandteilen:



$C_{12}H_{26}N_2O_{10}$ = 2 Mol. Glykosamin
$C_{12}H_{20}O_{14}$ = 2 » Glykuronsäure
$C_6H_{12}O_6$ = 1 » Hexose
$C_4H_8O_4$ = 2 » Essigsäure
$C_{34}H_{66}N_2O_{34}$

$C_{34}H_{66}N_2O_{34} - 7\,H_2O$
$= C_{34}H_{52}N_2O_{27}$. Mol.-G. 920,5.
Chondroitin

	Berechnet	Gefunden
C	44,32	44,25
H	5,70	5,86
N	3,04	2,94

Die gefundenen Zahlen bestehen aus dem Mittel der bei meinen früheren Analysen von drei Präparaten von freiem Chondroitin und einer Baryumverbindung erhaltenen Werte; von der letzteren nach Abzug des Baryums und Berechnung auf 100 Teile Substanz.

Die vorstehende Formel enthält 1 Mol. Wasser weniger, als das aus jenen Bestandteilen regelrecht gebildete Chondroitin haben würde, wenn es beim Trocknen noch kein Wasser aus seinem Molekül verloren hätte. Die eigentliche Formel des Chondroitins ist daher:



$C_{34}H_{54}N_2O_{28}$.

1) a. a. O. S. 371.

Durch Verbindung mit 2 Mol. Schwefelsäure unter Austritt von 2 Mol. Wasser entsteht aus diesem Chondroitin die Chondroitinschwefelsäure mit 2 Mol. Acetyl auf 2 Atome Stickstoff.

Die Mittelzahlen aus meinen früheren Analysen von 4 Präparaten der Kupferverbindung der Chondroitinschwefelsäure und einem Präparat der Kaliumverbindung eines Gemenges von Chondroitinschwefelsäure und Chondroitin stimmen nach Abzug des Kupfers und des Kaliums vollkommen zu der neuen Formel dieser Säure. Bei zwei anderen Präparaten solcher chondroitinhaltiger Kaliumverbindungen sind die Analysenergebnisse nicht für alle Bestandteile zuverlässig. Doch ist bei dem einen das Atomverhältnis N : C = 1 : 17,0, also genau das geforderte. Für das andere Präparat fehlt die Stickstoffbestimmung. Da bei den chondroitinhaltigen Präparaten der Schwefelgehalt niedriger ist als in der Chondroitinschwefelsäure, so ist er in dem Mittel der nachstehenden gefundenen Zahlen nicht einberechnet.

Nach den Analysenzahlen hat die Chondroitinschwefelsäure von der geforderten Zusammensetzung die folgende Formel:


$C_{34}H_{56}N_2S_2O_{35}$. Mol.-G. 1116,6.

	Berechnet	Gefunden
C	36,53	36,58
H	5,06	5,35
N	2,51	2,62
S	5,73	5,68

Die Berechnung hat 1 Mol. Wasser mehr ergeben, als die von der vorstehenden Chondroitinformel abgeleitete Zusammensetzung der Chondroitinschwefelsäure verlangt. Mit solchen Verhältnissen in bezug auf den Wassergehalt hat man es bei allen derartigen Verbindungen, auch beim Hyaloidin, zu tun.

Die regelrechte Formel der Chondroitinschwefelsäure ist daher:


$C_{34}H_{54}N_2S_2O_{34}$.

Über die Natur der Hexose, wenn eine solche, wie man zunächst annehmen darf, sich in der Tat an der Bildung der Chondroitinschwefelsäure beteiligt, läßt sich natürlich nichts näheres angeben. Die von mir früher beschriebene[1]), beim Kochen dieser Säure mit verdünnter Schwefel- oder Salzsäure auftretende dunkelbraune bis schwärzliche Färbung der Flüssigkeit, wie beim Fibrinhyaloidin[2]), schien auf die Gegenwart von Lävulose hinzudeuten. Aber die

1) a. a. O. S. 380.

2) Vgl. die erste der beiden vorstehenden Abhandlungen S. 21.

Seliwanoffsche Reaktion mit Resorcin fiel »unzweideutig negativ« aus, wie mir Herr Dr. Wieland mitteilte, der diese Reaktion auf meine Bitte an den beiden obengenannten Präparaten geprüft hat.

Als stickstoffhaltiges Spaltungsprodukt des Chondrosins sind an Stelle des Glykosamins verschiedene andere Stoffe beschrieben worden. Orgler und Neuberg[1]) konnten bei der Spaltung des Chondrosins durch Kochen mit Baryt keine Glykuronsäure finden, sondern erhielten aus 25 g des Sulfats 1,2 g einer Säure als Kupferverbindung, die keine Kohlenhydratreaktion gab, Kupferoxyd nicht reduzierte, mit der Glykosaminsäure isomer war, aber nicht wie diese süß schmeckte, und die sie deshalb als Tetraoxyaminokapronsäure auffaßten. Mit dieser Aminosäure, nicht mit Glykosamin sei eine kohlenhydratartige Substanz im Chondrosin verbunden.

Durch Hydrolysieren mit Schwefelsäure stellte S. Fränkel[2]) aus chondroitinschwefelsaurem Kupfer und aus Chondrosin eine Säure von der Formel $C_6H_{11}NO_6$ dar, die er für Aminoglykuronsäure erklärte, aber nicht angibt, ob sie Kupferoxyd reduzierte. Er schließt daraus, daß die Aminogruppe nicht der »Zuckerkomponente«, sondern der Glykuronsäurekomponente angehöre.

Levene und La Forge[3]) kochten Chondrosin 6 Stunden lang mit halbkozentrierter Salzsäure und erhielten Kristalle eines salzsauren Salzes, welches sie nach der aus den gut übereinstimmenden Analysenzahlen berechneten Formel, $C_6H_{13}NO_5HCl$, und der optischen Drehung $\alpha_D = 99{,}9^\circ$ als Glykosamin erklärten. In der angeführten dritten Abhandlung geben sie die Annahme auf, daß das Hexosamin aus der Chondroitinschwefelsäure mit dem Glykosamin identisch sei. Sie nennen diese Base Chondrosamin, das mit dem Glykosamin isomer sei, sich aber von diesem durch seine Löslichkeit in 80%igem Alkohol, seinen scharfen Schmelzpunkt bei 182°, seine spezifische Drehung von $+129{,}5^\circ$, die nach 24 Stunden $+93{,}8^\circ$ betrug, und schließlich durch seine Kristallform unterschied. Sie geben aber nicht an, worin dieser letztere Unterschied bestand. Es heißt nur: lange, weiße, prismatische Nadeln.

Aber diese Abweichungen von den Eigenschaften des Glykosamins lassen auch eine andere Deutung zu, wenn man die von

---

1) Orgler und Neuberg, Über Chondroitinschwefelsäure und das Vorkommen einer Oxaminsäure im Knorpel. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1903, Bd. 37, S. 407.

2) S. Fränkel, Über Chondroitinschwefelsäure. Ann. der Chemie und Pharmac. 1906, Bd. 351, S. 344.

3) Levene und La Forge, a. a. O. oben S. 48, 2. und 3. Abhandlung.

Levene und La Forge in einer bloß einmaligen Analyse für dieses Chondrosamin gefundenen Kohlenstoff- und Chlorzahlen mit den für eine solche Hexosaminbase geforderten vergleicht. Eine Stickstoffbestimmung haben sie bei diesem Präparat nicht ausgeführt.

Für Glykosamin gefordert	33,39 % C,	6,55 % H,	16,45 % Cl
Sie fanden	33,93 » »,	6,56 » »,	15,15 » »
	+ 0,54 % C,		— 1,30 % Cl

Levene und La Forge meinen, das Chondrosamin habe beim Umkristallisieren und beim Stehen im Exsiccator ein wenig Chlor verloren, weil bei der Analyse zu wenig Chlor gefunden wurde. Es ist aber unwahrscheinlich, daß eine so starke Base wie ein Hexosamin unter diesen Umständen Chlor verloren habe, namentlich daß beim Umkristallisieren weniger chlorhaltige Kristalle entstanden sein sollen. Es muß vielmehr angenommen werden, daß das analysierte Produkt nicht einheitlich war und wahrscheinlich aus einem Gemenge von salzsaurem Glykosamin und Chondrosin bestand und zwar in Übereinstimmung mit den Analysenzahlen aus rund 83 Teilen Glykosamin- und 17 Teilen Chondrosinchlorhydrat. Man hat dann:

in 83 Teilen Glykosamin	27,71 Teile C und	13,64 Teile Cl
» 17 » Chondrosin	6,24 » » »	1,53 » »
	33,95 Teile C und	15,17 Teile Cl

Die Zahlen entsprechen genau den gefundenen. Wenn aber das »Chondrosamin« ein solches Gemenge von Glykosamin- und Chondrosinchlorhydrat war, so ist es erklärlich, daß auch die Löslichkeit, der Schmelzpunkt und die optische Drehung dieses Gemenges verschieden von den gleichen Eigenschaften des reinen Glykosamins waren. Jedenfalls ist man durch die Ergebnisse dieses einen Versuches nicht genötigt, die Existenz eines von dem Glykosamin verschiedenen Hexosamins in der Chondroitinschwefelsäure als erwiesen anzusehen. Auch die weiteren Untersuchungen von Levene und La Forge sind nicht ausreichend, die Existenz eines von dem Glykosamin verschiedenen Hexosamins zu sichern.

Sie stellten aus dem »Chondrosamin« ein aus Wasser kristallisiertes Phenylosazon dar, das unter Zersetzung bei raschem Erhitzen bei 180—185° schmolz. Aus dem vorher mit Silbernitrit behandelten und von der Aminogruppe befreiten Chondrosamin erhielten sie ein Phenylosazon, welches bei einmaligem Umkristallisieren den Schmelz-

punkt um 160° herum hatte. Bei mehrmaligem Umkristallisieren wurde ein mit dem vorigen gleiches Phenylosazon erhalten.

Aus diesen Angaben geht hervor, daß sie es mit einem Gemenge verschiedener Phenylosazone zu tun gehabt haben, und es erscheint sehr zweifelhaft, ob die bei etwa 180° unter Zersetzung schmelzenden Produkte schon einheitlich waren.

Levene und La Forge halten aber diesen Schmelzpunkt als feststehend und für identisch mit dem des Phenylosazons aus der von Levene und Jacobs (1909/1910) dargestellten, der Alloschleimsäure entsprechenden Zuckerart Allose und schließen daraus, daß das Chondrosamin Allosamin sei.

Auch weiter nehmen sie dieses Phenylosazon in Anspruch, um das Chondrosamin als Allosamin zu erweisen. Sie stellten aus dem von der Aminogruppe durch salpetrige Säure befreiten Chondrosamin, dem »Desaminozucker«, durch Oxydation mit Salpetersäure die optisch inaktive Epichondrosinsäure dar. Da die Möglichkeit der Konfiguration dieser Säure auf die Anhydroschleimsäure und die Anhydroalloschleimsäure beschränkt sei und da das Chondrosamin ein mit dem Phenylosazon aus der Allose identisches Phenylosazon gibt, so entscheide die Wahl zugunsten der Anhydroalloschleimsäure. Auch eine von ihnen durch Oxydation mit Brom und darauf durch Reduktion mit Jodwasserstoff dargestellte Hydrooxaminokapronsäure fassen sie zugunsten der Annahme auf, daß in dem Chondrosamin wie in den Alloverbindungen eine normale Kohlenstoffkette enthalten sei.

Wie dem auch sei. Ob die vorstehend geäußerten Bedenken und Einwendungen gegen die Verschiedenheit der Hexosamingruppe des Chondrosins und der Chondroitinschwefelsäure von dem Glykosamin sich bestätigen oder nicht, jedenfalls handelt es sich nur um die Frage der Konfiguration dieser Hexosaminogruppe, nicht wie sie mit der Glykuronsäuregruppe verbunden sei, und die Konfiguration hat daher auf die Beurteilung der Struktur der Chondroitinschwefelsäure, soweit sie hier in Betracht kommt, keinen Einfluß. Von dieser Struktur wird bei der Erörterung der Frage über die Entstehung der Chondroitinschwefelsäure im Organismus noch weiter die Rede sein.

2. Die Entstehung der Chondroitinschwefelsäure aus Hyaloidin bei der Bildung von Collagen aus Eiweiß.

Das Vorkommen der Chondroitinschwefelsäure ist nicht auf bestimmte Knorpel beschränkt, sondern scheint weit verbreitet

zu sein und hängt offenbar mit der Bildung des Collagens, der leimgebenden Substanz der Binde- und Gerüstsubstanzen, zusammen. Wie diese Stoffe bei collagenfreier Nahrung aus dem Eiweiß entstehen, läßt sich noch nicht vollständig übersehen, weil die Kenntnis der Bestandteile, aus welchen das Collagen oder sein Umwandlungsprodukt, der Leim, zusammengesetzt sind, dazu noch nicht ausreicht.

Von den mir vorliegenden Analysenwerten für den Leim[1]) geben acht das Atomverhältnis N:C im Minimum 1:3,21, im Maximum 1:3,27, drei Analysen aus älterer Zeit das Verhältnis 1:3,10, 3,19 und 3,33, im Mittel 1:3,21. Für den Nasenknorpel vom Schwein ist das Verhältnis nach den von Sadikoff zusammengestellten Analysenwerten[2]) im Mittel 1:3,40.

E. Fischer, Levene und Aders[3]) erhielten bei der Hydrolyse des Leims durch Mineralsäuren 42,6% Spaltungsprodukte, für welche die Berechnung insgesamt 7,9121 g Stickstoff und 17,407 g Kohlenstoff ergibt, deren Atomverhältnis N:C = 1:2,56 ist. Die von Cohnheim zusammengestellten, für 100 g Leim 74 g betragenden Spaltungsprodukte enthalten zusammen 12,3877 g Stickstoff und 31,4689 g Kohlenstoff. Für diese Mengen ist das Atomverhältnis N:C = 1:2,96. Das für den Leim geforderte Verhältnis N:C = 1:3,22 wird also in beiden Fällen bei den Spaltungsprodukten nicht erreicht. Sie sind stickstoffreicher als der Leim. Es ist entweder zu viel von den stickstoffreichen und kohlenstoffarmen Spaltungsprodukten, wie Glykokoll und Arginin, gefunden worden, oder es haben sich stickstoffärmere und kohlenstoffreichere Bestandteile des Leims der Bestimmung entzogen. Aber soviel scheint festzustehen, daß die Eiweißbestandteile Tryptophan, Tyrosin und Cystin im Collagen nicht vertreten sind. Sie werden also bei der Bildung des letzteren abgespalten und in einer oder der anderen Weise entfernt. Auch vom Hyaloidin sind Collagen und Leim frei. Man kann Leim mit verdünnter oder konzentrierter Salzsäure längere oder kürzere Zeit kochen, er reduziert danach kein Kupferoxyd. Die Eiweißstoffe dagegen, welche für die Bildung des Collagens in Betracht kommen, enthalten Hyaloidin als Komponenten, wie man nach den in der vorstehenden Abhandlung über die stickstoffhaltigen Kohlenhydratverbindungen der Eiweißstoffe mitgeteilten Ergebnisse annehmen kann.

1) Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper 1911, 3. Aufl., S. 246. Biochemisches Handlexikon 1911, Bd. 4, S. 181.

2) Biochem. Handlexikon, a. a. O. S. 182.

3) Ebenda, a. a. O. S. 183.

Das bei der Bildung des Collagens abgespaltene Hyaloidin kann nicht zersetzt werden, weil in ihm, wie in den gepaarten Glykuronsäuren, die Aldehydgruppen gebunden sind.

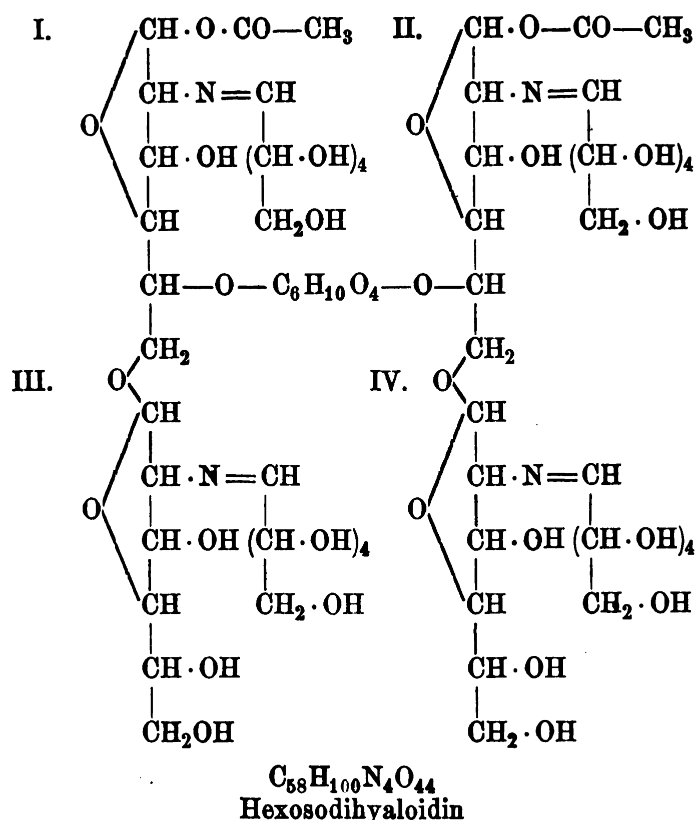
Die Chondroitinschwefelsäure entsteht als Nebenprodukt bei der Umwandlung von Eiweiß in Collagen und kann dementsprechend überall auftreten, wo Eiweiß in leimgebende Substanz umgesetzt wird. So erklärt sich das verbreitete Vorkommen der Chondroitinschwefelsäure in collagenreichen Geweben und Organen. Mörner (1894) fand sie in allen den verschiedenartigen Knorpeln, in allen von ihm untersuchten Enchondromen, in den Knochen und in der inneren Schicht der Aortenwandung, Krawkow[1]) ebenfalls im Knochen und neben Amyloid in der Aortenwandung, ferner im Uterusfibrom, im Ligamentum nuchae und im Wirbel eines Knorpelfisches (Acipenser), und endlich in sehr geringer Menge in der Magenschleimhaut vom Schwein. Lönnberg (1889) wies sie im Knorpel einer Haifisch- und einer Rochenart nach. Sie braucht aber nicht notwendig in solchen collagenen Gebilden gefunden zu werden. Sie könnte nach abgeschlossener Bildung der letzteren allmählich aus ihnen verschwinden. Ein von mir untersuchtes Enchondrom enthielt keine Chondroitinschwefelsäure[2]), während, wie vorstehend erwähnt, Mörner sie in allen von ihm untersuchten Enchondromen fand.

Es fragt sich nun, ob es nach der Zusammensetzung des Hyaloidins und der Chondroitinschwefelsäure als möglich und wahrscheinlich erscheint, daß die letztere aus dem ersteren durch die biochemischen Vorgänge im Organismus entstehen kann. Die Möglichkeit einer solchen Umwandlung ist durch die Gleichartigkeit ihrer Komponenten, abgesehen von der Schwefelsäure, gegeben. Es sind acetylierte Verbindungen des Glykosamins mit Hexose oder Glykuronsäure. Die Umwandlung des Hyaloidins zunächst in das Chondroitin, also in die schwefelfreie Verbindung, kann in einfacher Weise nur erfolgen, wenn man annimmt, daß in den Eiweißstoffen 2 Moleküle des Hyaloidins von der Formel $C_{26}H_{46}N_2O_{20}$ miteinander verbunden sind, und zwar durch eine Hexose derartig, daß bei der Spaltung aus dieser eine Aldose, nicht ein Kohlenhydratalkohol entsteht.

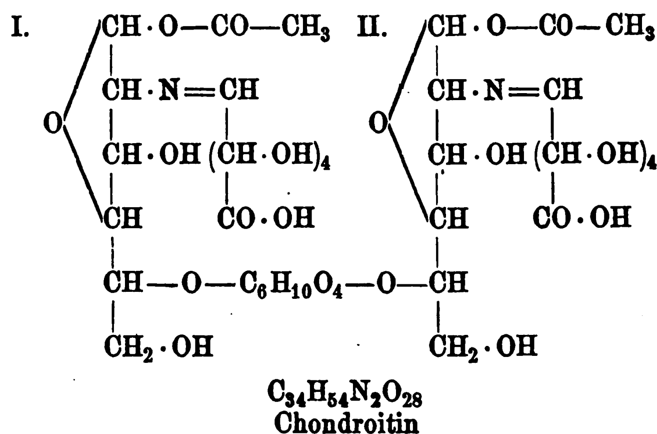
Die nachstehenden Strukturformeln suchen die Zusammensetzung des unter diesen Voraussetzungen im Eiweiß vorgebildeten Hyaloidins und seine Umwandlung in das Chondroitin zu veranschaulichen.

1) Krawkow, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 40, S. 200.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28, S. 403.



$C_{58}H_{100}N_4O_{44}$
Hexosodihyaloidin

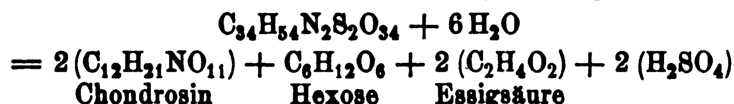


$C_{34}H_{54}N_2O_{28}$
Chondroitin

Der Vorgang bei der Umwandlung des Hyaloidins in das Chondroitin ist bei dieser Struktur beider ein sehr einfacher. Die Gruppen I und II werden unter Aufnahme von 2 Molekülen Wasser in Zusammenhang miteinander abgespalten und ihre beiden Hexosegruppen durch 4 Atom O unter Austritt von 2 Molekülen Wasser zu Glykuronsäure oxydiert. Die Gruppen III und IV sind nach der Abspaltung Aldosen und werden wahrscheinlich weiter zersetzt. Gleich-

zeitig mit diesem Vorgang der Bildung des Chondroitins erfolgt wohl auch seine Paarung mit 2 Molekülen Schwefelsäure zu Chondroitinschwefelsäure. Die erstere ist vielleicht aus dem Schwefel des aus dem Eiweiß abgespaltenen Cystins entstanden.

Die Spaltung der Chondroitinschwefelsäure durch die Einwirkung von Säure vollzieht sich nach der Formelgleichung



$$C_{34}H_{54}N_2S_2O_{34} + 6\,H_2O$$
$$= \underset{\text{Chondrosin}}{2\,(C_{12}H_{21}NO_{11})} + \underset{\text{Hexose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Essigsäure}}{2\,(C_2H_4O_2)} + 2\,(H_2SO_4)$$

Doch braucht der Vorgang bei der Spaltung mit Mineralsäuren nicht so glatt zu verlaufen. Wenn nur die Acetyle teilweise oder vollständig austreten oder in der noch acetylierten Verbindung Trennung der Gruppen I und II zustande kommt, wobei die Hexose entweder ganz entfernt wird, oder etwa mit dem Aldehydkohlenstoff an der einen Gruppe haften bleibt und alle diese Vorgänge in verschiedenen Kombinationen miteinander auftreten, so ist es erklärlich, daß in dem so entstandenen Gemenge von Substanzen das Atomverhältnis N : C in weiten Grenzen schwanken kann. Wenn dabei z. B. ein acetyliertes Hexosochondrosin entstehen sollte, so wäre dieses Verhältnis in ihm 1 : 20. Bei 4—5 Stunden langem Kochen von Chondroitinschwefelsäure mit Oxalsäure erhielt Hebting[1]) das freie Chondrosin mit 1 Mol. Wasser in Kristallen. Die optische Drehung war $\alpha_D = 41^\circ$, während ich für das wasserfrei berechnete Chondrosin $\alpha_D = 42^\circ$ fand.

3. Über die Bildung der Chondroitinschwefelsäure bei der amyloiden Degeneration.

Weitere Bildungsstätten der Chondroitinschwefelsäure sind die amyloidentarteten Organe. Oddi[2]) stellte die Säure nach dem von mir beschriebenen Verfahren aus zwei Lebern dar, Krawkow[3]) in derselben Weise aus acht Lebern, darunter eine Pferdeleber, sowie aus einer Milz und einer Niere. In normalen Lebern, Milzen und Nieren fanden Oddi und Krawkow keine Chondroitinschwefelsäure. Hanssen[4]) »hydrolysierte« die Trockensubstanz der Organe 6—7 Stunden mit konzentrierter Salzsäure und bestimmte im Filtrat die Gesamtmenge der Schwefelsäure. Er fand in fünf normalen Milzen im Mittel 0,029 % Sulfat-Schwefel, in fünf Amyloidmilzen im Mittel 0,119 % Schwefel, also in den letzteren 0,09 %

1) Hebting, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 63, S. 353.

2) Oddi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 33, S. 376.

3) a. a. O. oben S. 58.

4) Hanssen, Ein Beitrag zur Chemie der amyloiden Entartung. Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 13, S. 185.

mehr als in den normalen. Die Chondroitinschwefelsäure enthält 5,82 % Schwefel; dem Betrag von 0,09 % entsprechen 1,5 % der Säure, falls keine anderen gepaarten Schwefelsäuren in Betracht kommen. Die Untersuchung von fünf Amyloidlebern gab im Durchschnitt 0,06 % Sulfat-Schwefel mehr, als zwei von ihm untersuchte normale Lebern. Es ist demnach unzweifelhaft, daß in allen amyloidentarteten Organen Chondroitinschwefelsäure vorkommt und daß zwischen dem Auftreten der letzteren und der Bildung des Amyloids ein Zusammenhang bestehen muß.

Es fragt sich nun, wie dieses Auftreten der Chondroitinschwefelsäure in den amyloidentarteten Organen zu erklären ist. Hanssen[1]) fand bei der Wasser- und Fettbestimmung der Sagomilz, daß die Volumvergrößerung weder vom Wasser noch vom Fett oder eingelagertem Amyloid abhänge, sondern sicher zum Teil auf die Vermehrung von Gewebsbestandteilen zu beziehen sei. Daher dachte ich zunächst an eine mit der Amyloidentartung gleichzeitig verlaufende und auf gleicher Ursache beruhende Entstehung der Chondroitinschwefelsäure infolge Bildung von collagenem Gewebe, wie im Knorpel. Aber das erscheint ausgeschlossen, da Herr Kollege Prof. Dr. M. B. Schmidt in Würzburg mir auf meine Bitte freundlichst mitteilte, daß bei der gewöhnlichen Amyloiddegeneration eine Wucherung collagenen Gewebes im mikroskopischen Bilde nie gefunden wird, daß in den höheren Graden der Entartung vielmehr die alten Bindegewebsfasern in mehr oder weniger großer Ausdehnung verschwunden sind. Eine Wucherung der alten Gewebe finde nicht statt. Auf Grund dieser Feststellung muß man annehmen, daß die Entstehung der Chondroitinschwefelsäure zum Amyloid in einem ähnlichen Verhältnis steht, wie es für das Collagen wahrscheinlich erscheint. Aber beim Amyloid kommt noch etwas weiteres in Betracht, das sind die für die Praxis so wichtigen Farbenreaktionen. Wegen der blauen oder violettblauen Färbung durch Jodschwefelsäure hat man sich seit der Entdeckung des Amyloids durch Virchow vergeblich bemüht, ein Kohlenhydrat als Ursache dieser auffälligen Färbung nachzuweisen. Jetzt kann man das Hyaloidin dafür in Anspruch nehmen. Allerdings erscheint es gewagt, schon jetzt, ohne ausreichende tatsächliche Grundlagen, die Ansicht zu vertreten, daß aus dem Hyaloidin bei der Bildung des Amyloids nicht nur die Chondroitinschwefelsäure, sondern auch die sich färbenden Anteile des Amyloids entstehen. Allein vielleicht kann eine kurze Erörterung der dabei in Betracht kommenden Fragen zu weiteren Untersuchungen

1) Hanssen, a. a. O. vorstehend S. 60.

über die Schicksale des Hyaloidins der Eiweißstoffe Anlaß geben, aus denen das Amyloid gebildet wird.

Daß das Amyloid ein Eiweißstoff ist, steht fest. Wie sich dieser aber in seiner Zusammensetzung von den normalen Eiweißkörpern des Organismus unterscheidet, hat noch keine ausreichende Untersuchung gefunden, trotz der Elementaranalysen, die man an verschiedenen Präparaten ausgeführt hat. Die Analysen, in denen nicht bloß der Stickstoff bestimmt wurde, stammen von Friedrich und Kekulé (1859), von Tschermak (1894), von Krawkow (1897) und von Hanssen (1908).

Hanssen[1]) analysierte das reine Naturprodukt, ein Amyloid, das keinerlei chemischen Einwirkungen unterworfen worden war. Er isolierte die sogenannten Sagokörnchen der Amyloidmilz durch Herausschaben, Schütteln des Breies in der Schüttelmaschine und Abschlemmen der Gewebsteilchen mit viel Wasser und Entfernen der letzten Gewebsreste mit der Pinzette.

Krawkow analysierte das Verdauungsamyloid. Er zog die zu einer breiartigen Masse zerkleinerte amyloide Leber oder Milz zur Entfernung aller löslichen Bestandteile mit verdünntem Ammoniak und mit Wasser aus, unterwarf sie dann 3—4 Tage lang der Verdauung mit kräftig wirksamem Magensaft, unter Erneuerung des letzteren, löste den Rückstand in ganz verdünntem Ammoniak und fällte aus der filtrierten Lösung das Amyloid mit Salzsäure aus. Nach nochmaliger Einwirkung von Magensaft befreite er die Substanz durch Lösen in Barytwasser von den Nukleinsubstanzen und wusch sie nach dem Ausfällen mit Salzsäure, mit Wasser, Alkohol und Äther aus.

Die Berechnung der Atomverhältnisse aus den von Hanssen erhaltenen Analysenwerten führt zu dem Ergebnis, daß die Amyloidsubstanz der Sagokörnchen der Milz im wesentlichen die gleiche elementare Zusammensetzung hat, wie das Serumalbumin und die Serumglobuline, abgesehen natürlich von dem unbekannten Molekulargewicht.

In einer früheren Zusammenstellung der Atomverhältnisse verschiedener Eiweißstoffe hatte ich nach den Analysen von Hammarsten und Starke die folgenden Atomverhältnisse für das Serumalbumin berechnet[2]):



$$C_{78}H_{122}N_{20}SO_{24}.$$

Die Durchschnittswerte der Analysen des kristallisierten und amorphen Serumalbumins von Michel und Gürber[3]) und des

1) Hanssen, a. a. O.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 39, S. 47.

3) Jahrbuch der Chemie 1895, S. 229.

kristallisierten von Abderhalden (1903)[1]) geben die gleichen Atomverhältnisse wie die vorstehenden und eine gute Übereinstimmung der geforderten und gefundenen Zahlen für alle Elementarbestandteile.



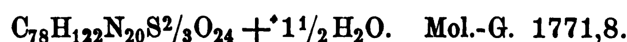
$C_{78}H_{122}N_{20}SO_{24}$.

	Berechnet	Gefunden
C	53,32	53,01
H	7,01	7,03
N	15,96	15,84
S	1,82	1,86

Beim Globulin aus Serum ergab die Berechnung nach den mir vorliegenden Analysenwerten für vier verschiedene Globuline die gleiche elementare Zusammensetzung. Es sind dies:

I. Das »Serumglobulin« von Hammersten (1880)[2]).
II. Das Euglobulin aus Serum von Porges und Spiro (1903)[3]).
III. Das Salzglobulin aus Serum } von Huiskamp (1906) (?)[2]).
IV. Das Säureglobulin aus Serum } von Huiskamp (1906) (?)[2]).

Die über den gefundenen Analysenzahlen stehenden Ziffern beziehen sich auf die vorstehend genannten Globuline.



$C_{78}H_{122}N_{20}S^{2}/_{3}O_{24} + 1^{1}/_{2}H_2O$. Mol.-G. 1771,8.

	Berechnet	I	II	III	IV	Mittel aus I—IV
C	52,82	52,71	52,62	52,83	52,64	52,72
H	7,12	7,02	7,70	7,66	7,46	7,39
N	15,81	15,85	16,03	15,73	15,87	15,87
S	1,20	1,11	1,13	1,08	1,07	1,09

Diese Globuline enthalten im Verhältnis zu den N- und C-Atomen $^{1}/_{3}$ Atom S weniger als das Serumalbumin. Für ein Atom S in den Globulinen muß das Verhältnis von N : C auf 30 : 117 Atome gebracht werden.

Hanssen analysierte drei Präparate seiner »Sagokörnchen«. Die Berechnung führt für dieses genuine Amyloid zum Vergleich mit dem Serumalbumin und den Globulinen zu folgenden Atomverhältnissen:

1) Nach den bei Cohnheim, a. a. O. S. 181 angegebenen Zahlen berechnet.

2) Nach den Zahlen im Biochemischen Handlexikon 1910, Bd. 4, S. 83 und 84.

3) Porges und Spiro, Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. 1902, Bd. 3, S. 279.

Präparat I. $C_{78}H_{122}N_{20}S^{2}/_{3}O_{24} + 1^{1}/_{2}H_{2}O$. Mol.-G. 1771,8.

	Berechnet	Gefunden
C	52,82	52,79
H	7,12	7,46
N	15,81	15,62
S	1,20	1,26

Präparat II. $C_{78}H_{122}N_{20}S^{2}/_{3}O_{24} + 3^{1}/_{2}H_{2}O$. Mol.-G. 1807,8.

	Berechnet	Gefunden
C	51,77	51,87
H	7,27	7,58
N	15,49	15,17

Präparat III. $C_{78}H_{122}N_{20}S^{2}/_{3}O_{24} + 10H_{2}O$. Mol.-G. 1924,9.

	Berechnet	Gefunden
C	48,62	48,49
H	7,45	7,24
N	14,55	14,23

Auffallend ist die große Verschiedenheit in dem als Wasser berechneten Wasserstoff und Sauerstoff der einzelnen Präparate. Um Analysenfehler kann es sich nicht handeln, da diese Verschiedenheit nicht auf diese Präparate beschränkt bleibt, sondern auch eine Eigentümlichkeit der Globuline zu sein scheint, während sie beim Serumalbumin nach den bisherigen Analysen nicht vorkommt. Die Analysenzahlen nach Porges und Spiro[1]) von zwei als Pseudoglobulin bezeichneten Präparaten aus Serum geben bei der Berechnung noch größere Beträge dieses Wassers als die Sagokörnchen. Das Pseudoglobulin II hat die folgende Zusammensetzung:

$C_{78}H_{122}N_{20}S^{2}/_{3}O_{24} + 12H_{2}O$. Mol.-G. 1961.

	Berechnet	Gefunden
C	47,73	47,46
H	7,51	[8,07]
N	14,28	14,45
S	1,08	0,92

Der große Überschuß von Wasserstoff gegen die geforderte Menge ist durch einen Analysenfehler zu erklären und kommt für dieses Wasser nicht in Betracht, da ihm kein Sauerstoff entspricht.

Da das Amyloid von Krawkow Chondroitinschwefelsäure enthielt, so ist nach dem Durchschnitt der bei der Analyse der vier Präparate aus Leber und Milz gefundenen Zahlen das Atomverhältnis N : C nicht wie in den Sagokörnchen von Hanssen 20 : 78, sondern

1) a. a. O. S. 279.

20:83, in dem Amyloid aus der Aortenwandung sogar rund 20:85. Wenn der chondroitinschwefelfreie Anteil dieser Präparate mit dem Amyloid der Sagokörnchen identisch ist, so würde diesem Atomverhältnis ein Chondroitinschwefelsäuregehalt von rund 10% entsprechen. Das Sagokörnchenamyloid mit einem Schwefelgehalt wie die Globuline und mit 10% Chondroitinschwefelsäure würde 1,7% Schwefel verlangen. Krawkow fand aber in allen sechs Präparaten 2,65—2,89% also 1% mehr. Als Schwefelsäure konnte dieser Überschuß darin nicht enthalten sein, weil das Amyloid bei der Darstellung in Barytwasser gelöst war, ebensowenig als Chondroitinschwefelsäure, weil dazu im ganzen ein Gehalt an letzterer von mehr als 30% erforderlich gewesen wäre. Die Angaben über den Schwefelgehalt des Amyloids in der Literatur schwanken zwischen 1,3 und 2,9%. Es ist daher die Möglichkeit ins Auge zu fassen, daß es Amyloidformen mit verschiedenem Schwefelgehalt gibt, die dem Verhältnis N:C = 20:78 entsprechend sowohl aus dem Globulin wie aus dem Serumalbumin entstehen könnten, nicht aber aus den Cellglobulinen und den Histonen, weil in diesen, soweit die Angaben darüber reichen, das Atomverhältnis N:C = 20:66—68 beträgt. Zur Bildung von Amyloid aus ihnen mit dem Verhältnis von mindestens 20:78 wäre entweder eine Synthese mit kohlenstoffreicheren Stoffen oder eine Abspaltung stickstoffreicherer Bestandteile erforderlich. Eine Synthese erscheint wohl von vornherein ausgeschlossen.

Der Umstand, daß das genuine Sagokörnchenamyloid im wesentlichen die gleiche Zusammensetzung wie die Serumglobuline hat und alle Eiweißreaktionen, namentlich auch die Schwefelblei- und Millonsche Probe gibt, sprechen gegen seine Entstehung durch Spaltungen des Eiweißmoleküls oder weitgehende Abspaltungen seiner Komponenten. Neuberg (1904) hatte im Amyloid sehr große Mengen Arginin und Lysin, aber kein Histidin gefunden im Vergleich zu den Mengen dieser Hexonbasen in den gewöhnlichen Eiweißstoffen. Wegen des hohen Stickstoffgehaltes dieser Basen müßte in diesem Falle das Amyloid etwa das gleiche Atomverhältnis zwischen Stickstoff und Kohlenstoff haben wie die vorstehend erwähnten Cellglobuline und Histone. Aber Mayeda[1]) fand unter Kossels Leitung viel weniger Arginin und Lysin und erhielt auch das von Neuberg vermißte Histidin. Er kommt zu dem Resultat, daß der »Hexonbasengehalt« der die Amyloidsubstanz bildenden Proteinstoffe der Leber der gleiche ist wie in normalen Organen.

1) Mayeda, Ztschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 58, S. 469.

Wenn aber das Amyloid aus dem Globulin und dem Serumalbumin nicht durch eine fermentative Spaltung der letzteren und nicht aus einem Spaltungsprodukt gebildet wird, so darf man schließen, daß seiner Entstehung das Gegenteil zugrunde liegt: eine verhinderte Spaltung. Man kann sich den Vorgang dabei ungefähr folgendermaßen vorstellen.

Da das Serumalbumin nicht bloß im Blutserum, sondern in allen flüssigen Bestandteilen des Organismus, auch in der interstitiellen Gewebsflüssigkeit enthalten ist, so darf man annehmen, daß aus ihm das Protoplasmaeiweiß der zelligen Gebilde und die kontraktile Substanz der Muskeln entstehen und daß es vielleicht dabei vorher als Zwischenstufe in Serumglobulin umgewandelt wird. Im normalen Organismus wird der Teil des bei der Ernährung den Gewebsflüssigkeiten zugeführten Serumalbumins oder Globulins, welcher nicht in Protoplasmaeiweiß umgewandelt wird, entweder in die Endprodukte des Stoffwechsels zersetzt oder, wie man annimmt, in Fett umgesetzt. In Krankheiten mit sogenannten kachektischem Charakter kann sowohl die Bildung von Protoplasmaeiweiß wie die Zersetzung und Umbildung des Überschusses dieser Eiweißstoffe vermindert sein, so daß es bei relativ unverminderter Zufuhr zu einer Anhäufung der letzteren kommt. Sie sind in diesem Falle gleichsam Fremdkörper für den Organismus, und da sie bei gesunden Nieren gar nicht, bei Erkrankungen der letzteren wohl nicht immer vollständig ausgeschieden werden, so sucht der Organismus sich ihrer, wie bei anderen Fremdkörpern, dadurch zu entledigen, daß er sie im veränderten Zustande ablagert.

Da bei den Eiweißstoffen, namentlich leicht beim Globulin, schon beim bloßen Schütteln eine Gerinnung eintritt durch Ausscheidung feinster, im Ultramikroskop gerade noch sichtbarer Partikel in unlöslicher Form, so wäre es möglich, daß das Globulin oder Serumalbumin im unveränderten Zustande in die Organe gelangt und hier erst in das Amyloid umgewandelt wird.

Wenn man, wie Leupold[1]) es tut, darauf hindeuten will, daß das Eiweiß sich auch in diesem Falle bei seiner Ausscheidung aus der Lösung wie eine colloidale Substanz verhält, so kann man die in der Colloidchemie übliche Bezeichnung Sol für den gelösten Zustand des Eiweißes und Gel für den nach seiner Ausscheidung gebrauchen.

---

1) Nach Leupold, Untersuchungen über die Mikrochemie und Genese des Amyloids. Abdruck aus Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 1919, Bd. 64.

Bekanntlich ist das Amyloid nicht unverdaulich. Nur ist das Verdauungsprodukt in Säuren, also auch in der Pepsin-Salzsäure, unlöslich, leicht löslich dagegen in Alkalien. Es hat daher den Charakter einer Säure, so daß bei seiner Bildung eine Oxydation mitgewirkt haben kann, bei welcher aber nur wenige Atome Wasserstoff durch Sauerstoff ersetzt werden, ohne andere Veränderung in der Zusammensetzung des Eiweißes. Wegen der Unsicherheit der Wasserstoffbestimmung bei der Elementaranalyse macht sich eine solche Oxydation bei der Berechnung der Atomverhältnisse nicht bemerkbar. Es ist ausgeschlossen, daß dieses Oxyeiweiß schon im Blute vor der Ablagerung entsteht, sonst hätten wir es mit einer Blutverunreinigungspathologie zu tun.

Die Auffassung, daß das Eiweißmaterial für die Bildung des Amyloids in die Organe von außen gelangt, steht in Einklang mit der Ansicht von M. B. Schmidt, daß der Vorgang, welcher zur Amyloiddegeneration der Organe führt, nicht eine Transformation des Organgewebes, sondern eine Infiltration ist[1]).

Da das Amyloid der Sagokörnchen die gleiche elementare Zusammensetzung wie das Globulin hat, so muß man annehmen, daß bei der Umwandlung von Eiweiß in Amyloideiweiß Umlagerungen im Molekül tätig sind. Dabei können auch Fermente mitwirken, durch welche, wie bei anderen chemischen Vorgängen im Organismus, bei Spaltungen, Synthesen und Oxydationen, Wasserstoff mobil gemacht wird und seine Stelle leicht wechselt[2]). Bei der Amyloidbildung nimmt das Eiweiß die sogenannte hyaline Beschaffenheit an und wird dann zu einer homogenen, speckigen, mehr oder weniger derben, wachsartig glänzenden Masse umgewandelt.

Es fragt sich nun, wie das Amyloideiweiß die Eigenschaft erlangt, sich zu färben, mit Methylviolett rosa- oder violettrot, mit Jod braun oder braunrot und mit Jod und Schwefelsäure blau, grün oder violett.

Junges Amyloid gibt nach den Erfahrungen der Pathologen gewöhnlich nur die Färbung mit Methylviolett. Auch das gewöhnliche »Hyalin« nimmt zuweilen durch das letztere die gleiche Färbung an und wird wohl auch als eine Zwischenform zwischen Eiweiß und Amyloideiweiß angesehen. Beim fertigen Amyloid kommt die Methylviolettreaktion am konstantesten vor und läßt sich beim Behandeln des Amyloids mit Alkalien schwerer als die anderen

1) Nach Leupold, a. a. O. S. 1.

2) Vgl. Über Spaltungen, Synthesen und Oxydationen im Organismus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1881, Bd. 14, S. 288 und 379.

beiden Reaktionen entfernen. Diese Umstände machen es sehr wahrscheinlich, daß die Methylviolettreaktion nicht von einer besonderen Substanz im Amyloideiweiß abhängt, sondern auf dem Vermögen des letzteren selbst, sich zu färben, beruht.

Einen anderen Ursprung muß man den Färbungen zuschreiben, die durch Jod und durch Jod und Schwefelsäure hervorgebracht werden, und kann dafür das Hyaloidin in Anspruch nehmen. Seit der Entdeckung des Amyloids hat man, durch die der Jodstärke entsprechende Blaufärbung veranlaßt, vielfach versucht, in dem Amyloid ein Kohlenhydrat nachzuweisen, aber vergeblich. Kühne und Rudneff (1865) sowie Cohn (1896) bestätigen, daß sie kein Kohlenhydrat gefunden haben. Auch Chondroitinschwefelsäure scheint das Amyloid in solchen Versuchen nicht enthalten zu haben, sonst hätte man nach dem Kochen mit Säuren eine Reduktion von Kupferoxyd gefunden und auf die Gegenwart eines Kohlenhydrats bezogen. Nur Morochowetz (1878) beobachtete eine solche Reduktion nach dem Kochen von Amyloid mit Schwefelsäure. Aber sein Präparat war sehr unrein, es enthielt nicht weniger als 3,1% Phosphor. Man darf also annehmen, daß in den meisten Fällen keine Reduktion von Kupferoxyd erfolgt war. Da das Amyloid nicht notwendig Chondroitinschwefelsäure enthalten muß, wie sich herausgestellt hat, so ist das Ausbleiben der Reduktion erklärlich. Sie hätte aber nicht regelmäßig gefehlt, wenn das Hyaloidin der amyloidbildenden Eiweißstoffe noch im Amyloid enthalten wäre. Es kann entweder nur in ganz verändertem Zustande mit dem Amyloid in Zusammenhang geblieben oder abgespalten sein. Die Berücksichtigung aller dabei in Betracht kommenden Umstände und Tatsachen führt zu der Überzeugung, daß zur Erklärung des Auftretens der Chondroitinschwefelsäure in den amyloidentarteten Organen einerseits und der Jodreaktionen andererseits beide Möglichkeiten erfüllt sein können.

Zur Begründung der Annahme, daß die Jodreaktionen von einem Umwandlungsprodukt des Hyaloidins abhängen, müssen zwar weitere, namentlich chemische Untersuchungen beigebracht werden, aber verschiedene Umstände lassen diese Annahme schon jetzt mindestens als sehr wahrscheinlich erscheinen. Es wird dadurch zunächst der vermißte Zusammenhang dieser Reaktionen mit einer Substanz aus der Kategorie der Kohlenhydrate hergestellt und das Auftreten der Jodreaktionen, namentlich der blauen Färbung durch Jod und Schwefelsäure, dem Verständnis näher gebracht. Da es ferner Amyloidformen gibt, von welchen noch weiter die Rede sein

wird, die diese Reaktionen nicht geben, so läßt sich vermuten, daß die letzteren nicht der eiweißartigen Grundsubstanz als solcher, sondern einer besonderen Atomgruppe in derselben angehören, die auch fehlen kann. Dabei liegt es nahe, diese Gruppe mit dem Hyaloidin in Zusammenhang zu bringen. Dazu kommt, daß es Leupold[1]) gelungen zu sein scheint, sie zu isolieren. Er versetzte nach der Verdauung der Amyloidorgane mit Pepsinsalzsäure das Filtrat von der ungelöst gebliebenen Masse mit Ammoniak, wobei, manchmal erst nach einiger Zeit, ein wolkiger Niederschlag entstand, der nach dem Auswaschen auf einem Filter und nach dem Trocknen ein grauweißes Pulver bildete, welches auf Jodschwefelsäure eine deutliche Blaufärbung gab. Die Substanz hat basischen Charakter, da sie löslich in Salzsäure, unlöslich in Ammoniak ist. Es reagiert nur ein Teil vom Niederschlag auf Jodschwefelsäure. Unter dem Mikroskop zeigten sich feine Fäden und Körnchen, welche die Blaufärbung annahmen.

Die Färbungen des Chitins durch Jod gestatten, sich auch eine Vorstellung von der möglichen Art der Umwandlung des Hyaloidins in den auf Jod reagierenden Bestandteil des Amyloids zu machen. Das genuine Chitin ist aus Glykosamin und Essigsäure im Verhältnis von vier Mol. des ersteren und sechs Mol. des letzteren gebildet. Es färbt sich mit Jod allein braun oder rotbraun, mit Jod und Schwefelsäure rot oder rotviolett. Es gibt Chitine, die auf vier Mol. Glykosamin weniger als sechs Mol. Acetyl enthalten und durch Jod in derselben Weise gefärbt werden, darunter das Triacetylchitin, in welchem auf vier Mol. Glykosamin nur drei Acetyle kommen. Es ist auch nicht ausgeschlossen, daß es, wie Offer annimmt, ein Chitin gibt, in welchem das Verhältnis jener Bestandteile 4 : 2 ist, das nach Offer als polymeres Monoacetyldiglykosamin aufgefaßt werden kann und das mit Jod die gleichen Färbungen wie die anderen Chitine zeigt[2]). Wenn bei der Amyloidbildung aus dem Hyaloidin im Zusammenhang mit dem Eiweiß nur die Hexosegruppen abgespalten werden[3]), so hinterbleibt ein solches Monoacetyldiglykosamin oder ein Polymeres desselben, von dem dann die Farbenreaktionen des Amyloids abhängen. Vielleicht entstehen dabei auch verschiedene Polymerisationsstufen, die den Dextrinen entsprechen würden und die mit Jod verschiedene Farbennuancen

1) Leupold, a. a. O. S. 38.

2) Vgl. die nachstehende Abhandlung Nr. 224 »Über Chitin und Chitinabkömmlinge des Tier- und Pflanzenreichs« S. 77.

3) Vgl. die vorstehende Abhandlung Nr. 221 »Über die stickstoffhaltigen Kohlenhydratabkömmlinge der Eiweißstoffe«.

und Mischfarben annehmen. Da die Glykosamingruppe des Hyaloidins nur durch starkes Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure abspalten wird[1]), so kann es auch davon abhängen, daß man nach dem Kochen des Amyloids mit verdünnten Säuren in der Regel keine Reduktion von Kupferoxyd erhalten hat[2]).

Leupold[3]) machte auch Versuche zur künstlichen Darstellung von Amyloid. Er ließ steril entnommene Stückchen von Milzen normaler, durch einen Unglücksfall zugrunde gegangener Individuen 2—4, in einem Falle acht Wochen lang in schwefelsäurehaltigem Wasser »autolysieren«. Unter dem Mikroskop fand er homogen aussehende Gebilde, die einen gewissen Glanz zeigten und von denen ein Teil durch Jod eine intensive Rotbraunfärbung annahm, während ein anderer Teil sich nicht färbte, aber einen hellen Glanz zeigte. Wie beim natürlichen Amyloid war diese Jodreaktion gegen Säuren resistent, verschwand aber unter der Einwirkung von Alkalien. Die Reaktion mit Jod und Schwefelsäure erhielt Leupold niemals direkt an dieser durch Jod sich braunfärbenden Substanz, sondern erst nach dem Auswaschen von Stückchen der autolysierten Milz auf dem Objektträger mit verdünntem Ammoniak und Wasser. Er ließ dann Jod und etwas konzentriertere Schwefelsäure als gewöhnlich einwirken. Dabei nahmen die Körnchen und Fädchen teils eine graublaue, teils eine rein blaue Färbung an. Die homogene, hyaline Beschaffenheit fehlte diesem auf Jod und Schwefelsäure reagierenden Körper, auch ist es Leupold niemals gelungen, an den autolysierten Milzstückchen die Methylviolettfärbung zu erzeugen.

Man kann wohl ungezwungen annehmen, daß in diesen Versuchen die auf Jod und Schwefelsäure sich blau färbende Substanz aus dem Hyaloidin des Eiweißes entstanden ist. Da ihr die homogene, hyaline Beschaffenheit des Amyloids fehlte, so scheint sie unabhängig von der Bildung von Amyloideiweiß aus dem Hyaloidin gebildet und mit dem Eiweiß in Zusammenhang geblieben zu sein. Das Fehlen des Amyloideiweißes erklärt auch das Ausbleiben der Methylviolettfärbung. Wenn sich die interessanten Beobachtungen von Leupold bestätigen, so wird es nicht schwer sein, durch Versuche in größerem Maßstabe die Herkunft und Natur dieser Substanz sicher zu ermitteln und festzustellen, ob ihre Bildung allein von der mäßigen, aber langdauernden Einwirkung der Schwefelsäure abhing, oder ob dabei auch die Mitwirkung eines Autolysenferments stattfand.

1) Vgl. S. 12 der vorstehenden Abhandlung Nr. 221.

2) Vgl. vorstehend S. 68.

3) Leupold, a. a. O. S. 36 und 38.

Man kann sich denken, daß in diesen Versuchen von Leupold die mäßige, aber wochenlang dauernde Einwirkung der verdünnten Schwefelsäure eine Abspaltung der Hexosegruppen unter Schonung der Acetylgruppe des Hyaloidins herbeigeführt hat, ähnlich wie in dem vorstehend erwähnten Versuche von Offer durch die starke, aber verhältnismäßig kurz dauernde Einwirkung der konzentrierteren Schwefelsäure alle Acetyle des Chitins abgespalten wurden und nur das eine Acetyl auf N_2 erhalten blieb.

Es scheint in den amyloidentarteten Organen ein Amyloid vorzukommen, welches die homogene, hyaline Beschaffenheit, den Glanz und die anderen Eigenschaften des Amyloid hat, aber keine Farbenreaktion gibt und welches Klebs als achromatisches Amyloid bezeichnet hat[1]).

Vielleicht kommt diese Form neben dem gewöhnlichen »chromatischen« Amyloid in den Organen häufiger als man es beobachten kann, vielleicht sogar regelmäßig vor. Aber er entzieht sich auch regelmäßig dem Nachweis, weil es dem Aussehen nach von dem gewöhnlichen Amyloid nicht zu unterscheiden ist und Reaktionen seine Gegenwart nicht kundgeben. Wenn es in größerer Menge auftritt, so würden die Reaktionen des daneben vorhandenen gewöhnlichen Amyloids schwächer ausfallen, als man nach der Beschaffenheit der entarteten Organe erwarten durfte. Aber man würde die Reaktion doch nur auf das gewöhnliche Amyloid beziehen.

Die Bezeichnung achromatisches Amyloid scheint darauf hinzudeuten, daß ihm auch die Methylviolettreaktion fehlt. Ob das zutreffend ist, vermag ich nicht zu entscheiden, da mir dazu die Originalliteratur fehlt. Aber undenkbar ist ein solches vollständig achromatisches Amyloid nicht. Es läßt sich künstlich aus dem gewöhnlichen, auf Methylviolett und Jod reagierenden Amyloid darstellen, wenn dieses mit Alkalien, z. B. mit Barytwasser, behandelt wird. Dabei hinterbleibt ein Körper, der absolut beständig gegen Barytwasser ist, ein vollkommen hyalines Aussehen hat und vollständig die physikalischen Eigenschaften des Amyloids beibehält, aber nicht mehr die typischen Reaktionen gibt[1]). Das Auftreten des achromatischen Amyloids im Organismus ist erklärlich, wenn man annimmt, daß an seiner Bildung das Hyaloidin nicht beteiligt ist. Vielleicht hat in diesem Falle das Amyloideiweiß ein anderes Molekulargefüge erhalten als das gewöhnliche Amyloid, so daß es auch durch Methylviolett nicht gefärbt wird. Diese Färbung kann auch dem gewöhnlichen Amyloid fehlen. Leupold beobachtete einen

1) Nach Leupold, a. a. O. S. 8.

Fall, in welchem durch Jod und Schwefelsäure die schönste Reaktion eintrat, mit intensiver, klarer, blauer Farbe, während die Jodreaktion an manchen Schnitten völlig ausblieb und die Färbung mit Methylviolett ganz fehlte.

Die Nichtbeteiligung des Hyaloidins bei der Umwandlung des abgelagerten Eiweißes in Amyloid beruht allem Anschein nach darauf, daß es in einem frühen Stadium der Entwicklung des letzteren abgespalten und, wie bei der Bildung von Collagen, in Chondroitinschwefelsäure umgewandelt wird. Das Amyloideiweiß bleibt in diesem Falle frei von dem die Jodreaktionen gebenden Bestandteil. Wenn in einem anderen Teile des Eiweißes das Hyaloidin selbst oder Spaltungsprodukte desselben mit dem Eiweiß in Zusammenhang bleiben, so bildet dieses Eiweiß das Material für das die Farbenreaktionen gebende Amyloid. Unter diesen Bedingungen können »achromatisches« und »chromatisches« Amyloid sowie Chondroitinschwefelsäure gleichzeitig gebildet werden. Auf die Frage, ob die letztere aus dem nicht abgespaltenen Hyaloidin auch im Zusammenhang mit dem Eiweiß entsteht, wird man durch die Versuche von Krawkow hingewiesen, der, wie oben S. 62 erwähnt, aus seinem Verdauungsamyloid die Chondroitinschwefelsäure isolieren konnte. Krawkow behandelte die amyloidhaltigen Organe vor der Verdauung mit schwacher Ammoniaklösung, um die nicht an Amyloid gebundene Chondroitinschwefelsäure zu entfernen. Es besteht aber nicht die Sicherheit, daß ihm das vollständig gelungen war, trotzdem er das Waschen mit Ammoniak und Wasser so lange fortsetzte, bis in der Waschflüssigkeit keine Chondroitinschwefelsäure mehr nachweisbar war. Da es anzunehmen ist, daß sie in dem Amyloid und nicht in dem lockeren Gewebe der Organe verteilt war, so kann jetzt, wo man die Verhältnisse besser übersieht, wohl der Zweifel auftauchen, ob die schwache Ammoniaklösung imstande gewesen ist, die Chondroitinschwefelsäure vollständig aus dem homogenen Amyloid zu entfernen. Experimentell wird sich die Frage leicht entscheiden lassen. Man braucht nur festzustellen, daß die Sagokörnchen der Milz stets frei von Chondroitinschwefelsäure sind, und dann genau nach dem Verfahren von Krawkow das Verdauungsamyloid darzustellen, um beurteilen zu können, woher jene Säure in den Präparaten von Krawkow stammte. Wenn in diesem Versuche das verdaute Sagokörnchenamyloid Chondroitinschwefelsäure enthalten würde, so wäre es erwiesen, daß sie in Form einer in Säuren unlöslichen Verbindung mit Verdauungsprodukten des Eiweißes oder, wie in meinen Versuchen am Knorpel, mit denen des

Collagens dem Amyloid sich bloß beigemischt hatte, vielleicht auch sich bei der Verdauung an das letztere in derselben Weise wie an andere Verdauungsprodukte gebunden hatte. Dann darf man auch schließen, daß die Chondroitinschwefelsäure in dem Verdauungsamyloid von Krawkow den gleichen Ursprung hatte, und in Alkalien zusammen mit dem Amyloid gelöst und in Verbindung mit diesem aus der Lösung durch Säure gefällt wurde.

Überblickt man alle, das Vorkommen des Amyloids in den Organen betreffenden Möglichkeiten, so ergeben sich recht verwickelte Verhältnisse.

Wenn man das Bestehen eines »achromatischen« Amyloids zuläßt und wenn die Erfahrung lehrt, daß ein Amyloid vorkommt, welches entweder nur eine oder nur zwei oder alle drei Farbenreaktionen gibt, so hat man es mit acht verschiedenen Amyloidformen zu tun. Diese Formen können in mannigfacher Weise nach ihrer Anzahl und der Intensität ihrer Reaktionen miteinander kombiniert in den verschiedenen Organen oder in demselben Organ der einzelnen Fälle vorkommen. Dazu kommt, daß die eine Reaktion durch eine andere ganz verdeckt oder abgeschwächt oder auch in der Farbe verändert werden kann. Die Blaufärbung einer schwachen Jodschwefelsäurereaktion wird nicht zur Wahrnehmung kommen, wenn an derselben Stelle die Braun- oder Braunrotfärbung durch Jod sehr intensiv ist. Wenn die braunrote Färbung durch Jod nicht zu stark ist, so mischt sie sich mit der gleichzeitig auftretenden blauen Färbung und die Reaktion ergibt eine violette Färbung, eine grüne dagegen, wenn das Jod nur das Gewebe gelb färbt. Alle diese Umstände erschweren den Ausfall der Reaktionen für die Praxis. Es müßte versucht werden, charakteristische Reaktionen für das Amyloideiweiß selbst zu ermitteln, was vielleicht nicht aussichtslos ist, gerade weil diese merkwürdige pathologische Eiweißart noch so wenig untersucht ist.

Der Zweck der vorliegenden Abhandlung besteht nicht darin, abschließende Tatsachen über die Beziehungen des Hyaloidins zu der Bildung der Chondroitinschwefelsäure, des Collagens und Amyloids zu bringen. Vielmehr sollen die auf das vorhandene tatsächliche Material gegründeten Ansichten als ebensoviele Fragen zu weiteren experimentellen Forschungen über das Hyaloidin dienen, das als Abkömmling der Kohlenhydrate einen nicht minder wichtigen Bestandteil der Eiweißstoffe bildet als die übrigen Spaltungsprodukte der letzteren, denen man bisher das Hauptinteresse zugewandt hat.

Baden-Baden, im März 1920.

IV.

224. Über Chitin und Chitinabkömmlinge des Tier- und Pflanzenreichs.

Von

O. Schmiedeberg.

Die Ergebnisse der Untersuchungen über das Hyaloidin[1]) legten die Frage nahe, ob sich nicht ein näherer Zusammenhang zwischen allen tierischen und pflanzlichen stickstoffhaltigen Kohlenhydratabkömmlingen nachweisen ließe. Dabei kommt vor allen Dingen das im Tier- und Pflanzenreich weitverbreitete Chitin in Betracht. Meine darüber begonnenen Untersuchungen mußten abgebrochen werden, bevor sie kaum über die orientierenden literärischen und experimentellen Vorarbeiten hinausgekommen waren. Doch möchte ich in zusammenfassender Übersicht und Erörterung die mir bekannt gewordenen früheren chemischen Untersuchungen über das Chitin sowie einzelne von mir gemachte Beobachtungen und Erfahrungen hier kurz mitteilen.

1. Die elementare Zusammensetzung des tierischen Chitins.

Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß die Baustoffe des Chitins ohne Beteiligung einer stickstofffreien Kohlenhydratgruppe, wie sie das Hyaloidin enthält, bloß aus Glykosamin und Essigsäure bestehen. Sicher entschieden dagegen ist es nicht, in welchem Mengenverhältnis diese beiden Bestandteile an dem Aufbau des Chitinmoleküls beteiligt sind. Die von mir mitgeteilte Formelgleichung[2]), nach welcher das Chitin entsprechend der Zusammensetzung $C_{18}H_{30}N_2O_{12}$ bei der hydrolytischen Spaltung zwei Moleküle Glykosamin und drei Moleküle Essigsäure liefern muß, habe ich damals auf Grund der mir am zutreffendsten erscheinenden Analysenwerte aufgestellt. Seitdem sind verschiedene Arbeiten über das tierische und pflanzliche

1) Vorstehende Abhandlung Nr. 221.

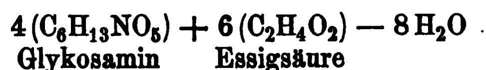
2) Arch. f. exper. Path u. Pharmakol. 1901, Bd. 28, S. 395.

Chitin erschien, deren Ergebnisse mit dem von mir berechneten Molekularverhältnis zwischen Glykosamin und Essigsäure nicht in Einklang zu bringen sind. Die erhaltenen Analysenwerte ergeben verschiedene Atomverhältnisse zwischen dem Stickstoff und Kohlenstoff, also auch verschiedene Molekularverhältnisse zwischen dem Glykosamin und der Essigsäure. Deshalb mußte der Versuch gemacht werden, durch Berechnung von Formeln oder Atomverhältnissen aus den vorliegenden Analysenwerten eine zusammenhängende Übersicht über die Abweichungen der letzteren untereinander und ihre Ursachen zu gewinnen. Als brauchbar für diese Berechnungen erweisen sich die Analysen von C. Schmidt (1845), Lehmann (1853), Staedeler (1859), Ledderhose (1878/79), Araki (1895), Offer (1908) und Brach (1912).

Als Material für die Darstellung des Chitins verwendeten die genannten Autoren die Panzer von Krebsen und Hummern. C. Schmidt analysierte außerdem auch das Chitin aus den Flügeldecken und Brustpanzern der Maikäfer. Das Verfahren bei der Darstellung der Analysenpräparate war, der Unlöslichkeit des Chitins entsprechend, dem Wesen nach in den meisten Fällen das gleiche: Behandeln mit Säuren und Alkalien, Ausziehen und Waschen mit Alkohol, Äther und Wasser. Nur in bezug auf die Konzentration und die Dauer der Einwirkung der Säuren und Alkalien bei höherer oder niederer Temperatur unterscheiden sich die von den den einzelnen Autoren angewandten Verfahren sehr wesentlich voneinander und haben einen maßgebenden Einfluß auf die Zusammensetzung der analysierten Präparate ausgeübt, wie es die nachstehenden Berechnungen dartun.

Da der gesammte Stickstoff des Chitins dem Glykosamin angehört, so ergibt sich aus dem Atomverhältnis der Analysenzahlen zugleich das Molekularverhältnis zwischen dem Glykosamin und der Essigsäure. Darnach erhält man für die analysierten Präparate die nachstehenden Formeln oder Atomverhältnisse, nach welchen an der Bildung der einzelnen Chitinpräparate auf 4 Moleküle Glykosamin 6, 5, 4 oder 3 Moleküle Essigsäure beteiligt sind.

1. Hexaacetylchitin. Die miteinander gut übereinstimmenden Analysenzahlen von Staedeler (I)[1] und von Araki (II)[2] führen gemäß der Formelgleichung:



$$4(C_6H_{13}NO_5) + 6(C_2H_4O_2) - 8H_2O$$

Glykosamin Essigsäure

1) Staedeler, Annal. d. Chem. u. Pharmak. 1859, Bd. 111, S. 12.

2) Araki, Über das Chitosan. Ztschr. f. physiol. Chem. 1895, Bd. 20, S. 498.

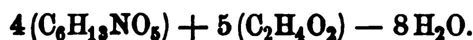
zu der schon von Staedeler berechneten Zusammensetzung:


I. $C_{36}H_{60}N_4O_{24} = C_{36}H_{58}N_4O_{23} + H_2O$. Mol.-G. 932,6.

	Berechnet	I	II
C	46,32	46,32	46,23
H	6,49	6,40	6,23
N	6,01	6,14	6,20

Der nach den Analysenzahlen sich ergebende Austritt von acht Molekülen Wasser statt regelrecht von neun Molekülen hängt wahrscheinlich davon ab, daß beim Trocknen der Präparate noch ein Rest von Wasser zurückgeblieben ist, da bei den folgenden Präparaten die Berechnung den geforderten Wasseraustritt ergibt.

2. Pentaacetylchitin. Die miteinander identischen Analysenwerte von C. Schmidt (I)[1] und Lehmann (II)[2] geben die von der Bildungsformel geforderte Zusammensetzung für dieses aus vier Molekülen Glykosamin und fünf Molekülen Essigsäure gebildete Chitin.


$$4(C_6H_{13}NO_5) + 5(C_2H_4O_2) - 8H_2O.$$


II. $C_{34}H_{56}N_4O_{22}$. Mol.-G. 872,6.

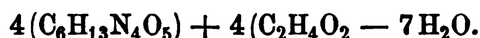
	Berechnet	I	II
C	46,75	46,66	46,73
H	6,48	6,60	6,59
N	6,42	6,48	6,49

Die Zahlen von C. Schmidt sind das Mittel aus sieben Analysen des Chitins vom Flußkrebs, Hummer, Heuschreckenkrebs (Squilla mantis) und Maikäfer.

3. Tetraacetylchitin. Für dieses Chitin kommen ein Teil der Analysenzahlen von Ledderhose[3] und die Zahlen von Brach[4] in Betracht. Ledderhose hat zwölf Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmungen und nur zwei Stickstoffbestimmungen ausgeführt. Sie gaben im Mittel zwei Reihen von Zahlen, die eine mit 45,23% C, 6,49% H und 7,00% N, die andere mit 46,14% C, 6,39% H und 7,00% N. Diese letzteren Zahlen (I) stimmen mit den Mittelzahlen aus sieben Analysen von Brach (II) zu diesem Chitin. Der letztere hat auch Acetyl- und Glykosaminbestimmungen ausgeführt. Die in sechs Bestimmungen gefundene Acetylmenge beträgt nach Abzug eines

1) C. Schmidt, Annal. d. Chem. u. Pharmacie 1845, Bd. 54, S. 284.
2) Lehmann, Lehrbuch der physiol. Chem. 1853, Bd. 1, S. 382.
3) Ledderhose, Zeitschr. f. physiolog. Chem. 1878/79, Bd. 2, S. 213.
4) Brach, Biochemische Zeitschr. 1812, Bd. 38, S. 468.

Maximums von 28,88 % im Mittel 22,48 %; die Glykosaminmenge im Mittel aus zwei gut miteinander übereinstimmenden Bestimmungen 85,31 %.

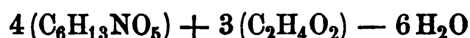


$$4\,(C_6H_{13}N_4O_5) + 4\,(C_2H_4O_2 - 7\,H_2O.$$

III. $C_{32}H_{54}N_4O_{21}$. Mol.-G. 830,6.

	Berechnet	I	II	Mittel
C	46,23	46,14	46,40	46,27
H	6,56	6,39	6,44	6,42
N	6,74	7,00	6,65	6,82
Glykosamin	86,19	—	—	85,31
Acetyl	20,70	—	—	22,48

4. Triacetylchitin. Hierher gehören zwei Präparate von Offer[1]), von denen das eine von ihm als Chitin dargestellt, das andere nach Einwirkung von 70 %iger Schwefelsäure auf dieses Chitin erhalten wurde; das der Bildungsformel



$$4\,(C_6H_{13}NO_5) + 3\,(C_2H_4O_2) - 6\,H_2O$$

regelrecht entsprechende Triacetylchitin hat die Zusammensetzung:

IV. $C_{30}H_{52}N_4O_{20}$. Mol.-G. 788,6.

	Berechnet	Gefunden
C	45,65	45,53
H	6,66	6,92
N	7,10	7,22

Offer ließ auf das Chitin von der vorstehenden Zusammensetzung 24 Stunden lang bei gewöhnlicher Temperatur 70 %ige Schwefelsäure einwirken und erhielt zwei Substanzen, von welchen die eine sich in Wasser löste, die andere in Wasser, Alkalien und verdünnten Säuren unlöslich war, wie oben S. 69 erwähnt, sich mit Jod rötlichbraun, auf Zusatz von Schwefelsäure rotviolett färbte und Fehlingsche Lösung nicht reduzierte. Offer hält beide Substanzen für Monoacetyldiglykosamin, die unlösliche für ein Polymeres des letzteren von der Zusammensetzung $n\,(C_{14}H_{26}N_2O_{10})$, weil es sich mit Jod färbte, was den Monosen und Biosen fehlt[2]). Nach den Analysenzahlen kann es aber auch unverändert gebliebenes Triacetylchitin von der vorstehenden Zusammensetzung gewesen sein.

Das Hexa-, Penta-, Tetra- und Triacetylglykosamin können wegen ihrer Unlöslichkeit in Wasser, verdünnten Säuren und Alka-

1) Offer, Biochemische Zeitschr. 1908, Bd. 7, S. 117.

2) Derselbe, a. a. O.

lien und ihrer Färbungen mit Jod als Chitine aufgefaßt werden. Von diesen ist aber, wie man annehmen muß, nur das Hexaacetylglykosamin genuines tierisches Chitin, die übrigen sind aus diesem letzteren bei ihrer Darstellung dadurch entstanden, daß sie einen mehr oder weniger großen Teil ihres Acetyls verloren haben, und zwar, wie sich namentlich aus dem Darstellungsverfahren von Brach und Offer ergibt, durch die Einwirkung von Kalilauge in der Hitze. Brach kochte die mit Salzsäure entkalkten Krebsschalen »einige Stunden« mit 20%iger Kalilauge, entfärbte sie dann mit Kaliumpermanganat, entfernte das gebildete Mangansuperoxyd mit Natriumsulfid und erhitzte dann wieder zweimal etwa 6 Stunden lang auf dem Wasserbade mit 20%iger Kalilauge. Ein Teil wurde ein drittes Mal in dieser Weise »gereinigt«. Brach selbst nimmt eine teilweise Abspaltung von Essigsäure an, denn er sagt ausdrücklich, daß das gründlich gewaschene Chitin »zur Entfernung des eventuell gebildeten Chitosans mit 10%iger Essigsäure behandelt« wurde. Offer kochte Hummerpanzer mit 10%iger Kalilauge, ohne die Zeit des Kochens anzugeben. Dann verfuhr er wie Brach. C. Schmidt hat die Krebspanzer »ein paar Tage mit heißer Kalilauge mazeriert«, Araki das Chitin »in der bekannten Weise« dargestellt.

Staedeler versuchte aus Chitin von Krebspanzern Cellulose zu erhalten. Er kochte zu diesem Zweck das Chitin, um es stickstofffrei zu machen, 12 Stunden lang mit verdünnter Schwefelsäure (1 Vol. auf 4 Vol. Wasser). Dabei »verwandelte sich das Chitin in eine voluminöse, kleisterartige Masse«. Da sich bei ihrem Erhitzen mit Natronkalk noch deutlicher Ammoniakgeruch entwickelte, so sah er die Zersetzung bis zur Cellulose als unvollkommen an und setzte das Kochen mit Schwefelsäure noch längere Zeit fort. Die kleisterartige Masse wurde durch Jod tiefbraun gefärbt. Er sah sie deshalb als unverändertes Chitin an und erhielt nach dem Auswaschen und Trocknen bei 110° die oben für die Formel I angegebenen Analysenzahlen.

Es erscheint auffallend, daß gerade dieses Chitin trotz des langen Kochens mit Schwefelsäure von etwa 30% so gut zu der Formel mit sechs Acetylgruppen und 4 Molekülen Glykosamin stimmende Zahlen gab. Ein Teil des Chitins wird wohl auch bei dieser Behandlung eine Zersetzung erfahren haben. Wahrscheinlich sind dabei nur in Wasser und Säuren lösliche Spaltungsprodukte entstanden, die fortgewaschen wurden, während das unlösliche Chitin in reiner Form, frei von anderen Bestandteilen zurückblieb. Daß diese Reinheit er-

reicht wurde, dazu mag wohl die feine Verteilung des Chitins, die in der kleisterartigen Beschaffenheit ihren Ausdruck fand, wesentlich beigetragen haben.

Es braucht wohl kaum bemerkt zu werden, daß manches dieser Chitine vielleicht gar nicht die durch die Atomverhältnisse zum Ausdruck gebrachte einheitliche Zusammensetzung hat. So z. B. könnte das Präparat der Formel II aus einem Gemenge gleicher Moleküle des Chitins der Formel I mit sechs Acetylgruppen und der Formel III mit vier Acetylgruppen bestehen. Die Formeln sollen hauptsächlich dartun, daß das Chitin bei der hydrolytischen Spaltung erst einen Teil und schließlich alle Acetyle verliert, bis reines Glykosamin übrig bleibt. Daher kann das Chitin kein polymeres Monoacetyldiglykosamin sein, wie Offer annimmt.

2. Zur Frage der Entstehung des Hyaloidins aus Chitin.

Bei Erörterung der Frage, wie aus dem Chitin Hyaloidin entstehen kann, läßt sich der Vorgang in folgender Weise denken. Das Chitin verliert so viel Acetyle, daß auf vier Glykosamine nur ein Acetyl übrig bleibt. Dann werden aus zwei Glykosamingruppen dieses Monoacetyltetraglykosamins die Aminogruppen eliminiert, so daß zwei Hexosegruppen entstehen. Letzteres erscheint möglich, da schon das Chitosan basische Eigenschaften hat und von salpetriger Säure stark angegriffen wird. Man erhält dann Hyaloidin oder ein Isomeres desselben. Es fragt sich zunächst, ob ein solches Monoacetyltetraglykosamin schon dargestellt ist. Das Chitosan enthält nach den Untersuchungen Arakis, die durch die Analysen des kristallisierten Chitosansulfats von Löwy[1]) bestätigt werden, unzweifelhaft zwei Acetyle auf vier Glykosamine.

Das Chitosan von v. Fürth und Russo[2]) könnte nach dem Atomverhältnis N : C vielleicht auf vier Glykosamine ein Acetyl enthalten haben. Sie analysierten das Chlor- und Bromhydrat des Chitosans. Die von ihnen gefundenen untereinander gut übereinstimmenden Zahlen geben das Atomverhältnis $N_4 : C_{26}$, was dem Monoacetyltetraglykosamin entspricht. Sie stellten durch Fällen aus der Lösung mit Natronlauge auch das chlor- und bromfreie Chitosan dar. Die Zahlen der drei Analysen geben die Atomverhältnisse N : C = 4 : 24,5, 25,7 und 27,7, die sich also nicht zugunsten der Annahme verwerten lassen, daß ihre Präparate auf 4 Atome N nur ein Acetyl

1) Löwy, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 23, S. 47.

2) v. Fürth und Russo, Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. 1906, Bd. 8, S. 163.

enthalten haben. In diesem freien Chitosan ist das Atomverhältnis des Stickstoffs zum Sauerstoff bei zwei Präparaten 4 : 16,21 und 16, beim dritten 4 : 20,8; in den chlor- und bromwasserstoffsauren Salzen beträgt es 4 : 27, 28 und 28. Wahrscheinlich hat sich bei den Analysen ein Teil des Chlors und Broms aus unbekannten Gründen dem Nachweis entzogen und kommt dann als Sauerstoff in Rechnung. v. Fürth und Russo kochten salzsaures Chitosan 4 Stunden lang mit konzentrierter Salzsäure und fanden 25% Essigsäure und 60% Glykosamin. Diese Essigsäuremenge entspricht einem Verhältnis von 5 Molekülen Essigsäure auf 4 Molekülen Glykosamin. Das Chitosan mit 2 Acetyl auf 4 Moleküle Glykosamin würde 16%, und eine Verbindung mit nur 1 Acetyl 8,2% Essigsäure geben. Es läßt sich nicht übersehen, worauf diese Widersprüche in den Analysenergebnissen des Chitosans von v. Fürth und Russo beruhen.

Ich versuchte durch die Einwirkung von Säuren, Alkalien und salpetriger Säure aus Chitin und Chitosan Verbindungen zu erhalten, welche ihrer äußeren Eigenschaften nach mit dem Hyaloidin übereinstimmen, also in Wasser auch in Gegenwart von Alkalien leicht löslich sind, einen Teil Kupferoxyd bei anhaltenderem Kochen in stark alkalischer Lösung direkt, ohne vorheriges Erhitzen mit Säuren, einen anderen Teil aber erst nach starkem Kochen mit konzentrierteren Säuren, dann aber so leicht wie Dextrin oder Glykosamin, reduzieren. Aber alle diese Versuche mußten unterbrochen werden, bevor sie kaum begonnen hatten.

v. Fürth und Scholl[1]) beobachteten, daß bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf Chitosan eine Kupferoxyd reduzierende Substanz entsteht. Ich ließ auf Chitosan in stark saurer essigsaurer Lösung durch Zusatz von Natriumnitrit salpetrige Säure einwirken, bis die Gasentwicklung fast aufgehört hatte. Neben der Kupferoxyd stark reduzierenden Substanz, deren Natur ich nicht feststellen konnte, enthielt die Flüssigkeit eine andere Substanz, die durch Kupferacetat und Kali leicht gefällt wurde und bei weiterer Einwirkung von salpetriger Säure unverändert blieb. Vielleicht war es das erwartete, durch Austritt von Aminogruppen aus 2 Molekülen Glykosamin des Chitosans entstandene Diacetyldihexosodiglykosamin, wobei die Bildung des Chitosans aus 4 Molekülen Glykosamin und 2 Molekülen Essigsäure zugrunde gelegt ist.

Beim Erhitzen von Chitin mit schmelzendem Kali wie bei der Darstellung von Chitosan entsteht bei Temperaturen von 180—200°

1) v. Fürth und Scholl, Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Patholog. 1907, Bd. 10, S. 197.

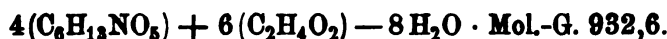
neben Chitosan, Essigsäure und Oxalsäure auch ein in Wasser lösliches, durch Alkalien daraus nicht fällbares Produkt, bei 180°, der eigentlichen Chitosantemperatur, nur in sehr geringer Menge, in etwas größerer bei Temperaturen bis zu 200°, aber zugleich mit viel Oxalsäure. Bei etwas längerem Erhitzen auf diese Temperaturen findet sich in der Schmelze fast nur Oxalsäure. Etwas reichlichere Mengen dieses Produkts erhält man, wenn man statt des Chitins das Chitosan anwendet und nur ganz kurze Zeit auf eine Temperatur über 180° erhitzt, deren Optimum noch festgestellt werden muß, die Schmelze in Wasser löst, die Lösung bis zu schwach alkalischer Reaktion mit Essigsäure neutralisiert, die Flüssigkeit abfiltriert und das in der Schmelze unverändert und in der alkalischen Flüssigkeit ungelöst gebliebene Chitosan von neuem in der Kalischmelze erhitzt und dieses Verfahren wiederholt, bis alles Chitosan verändert ist. Die Ausbeute war auch bei diesem Verfahren nur eine geringe. Die Natur dieser Substanz konnte ich nicht mehr untersuchen. Auch bei der Einwirkung von konzentrierter Salzsäure auf Chitin bei gewöhnlicher Temperatur entstehen neben Glykosamin und anscheinend auch neben dem, Kupferoxyd stark reduzierenden Acetylglykosamin amorphe Produkte, die in Form ihrer kupfer- und chlorhaltigen Verbindungen die gleiche Beschaffenheit hatten wie die entsprechenden Hyaloidinverbindungen. Sie waren wie diese in Wasser löslich und wurden aus diesen Lösungen durch Alkalien und Ammoniak nicht gefällt. Ob von den im vorstehenden mitgeteilten Vorversuchen zur Darstellung von Hyaloidin ein oder das andere Verfahren schließlich zum Ziele führen wird, läßt sich nicht übersehen. Dazu hätten Elementaranalysen der erhaltenen Produkte ausgeführt werden müssen, was mir unmöglich war.

3. Das Chitin aus Pilzen.

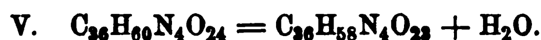
Im Jahre 1894 machten Gilson[1]) und Winterstein fast gleichzeitig die Beobachtung, daß die Pilze beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure Glykosamin liefern und Chitin enthalten. Gilson wies (1895) auch darauf hin, daß das von ihm aus dem Pilzchitin durch Kalischmelze bei 180—190° erhaltene und unter dem Namen Mycosin beschriebene Produkt mit dem Chitosan identisch sei, was Araki bei seinen oben angeführten Untersuchungen über das Chitosan als zutreffend erklärte.

1) Gilson, Vgl. Hoppe-Seyler, Über Chitine und Cellulose. Ber. d. D. chem. Ges. Bd. 27, S. 3329, 4. Dezember 1894.

Winterstein suchte (1894) den von **de Bary** als Pilzcellulose bezeichneten Bestandteil der Cellmembranen zu isolieren und ließ dabei auf die »Pilzzellulose« nach dem Verfahren von **W. Hoffmeister** zur Darstellung der Cellulose Chlor einwirken. **Gilson**[1]) (1895) und **Scholl**[1]) analysierten das ohne Chlor nach dem beim tierischen Chitin üblichen Verfahren dargestellte Pilzchitin. Ihre Analysenwerte (I **Gilson**, II **Scholl**) gaben für dieses Pilzchitin die Zusammensetzung des genuinen tierischen Chitins aus 4 Molekülen Glykosamin und 6 Molekülen Essigsäure nach der Formelgleichung wie dort:



$$4(C_6H_{13}NO_5) + 6(C_2H_4O_2) - 8\,H_2O \cdot \text{Mol.-G. } 932{,}6.$$



$$\text{V.}\quad C_{36}H_{60}N_4O_{24} = C_{36}H_{58}N_4O_{23} + H_2O.$$

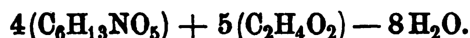
	berechnet	I	II
C	46,32	46,11	46,29
H	6,49	6,98	6,41
N	6,01	6,17	6,03

Ich stellte das Pilzchitin aus Fliegenpilzen dar, die schon einige Jahre vorher mit verdünntem Alkohol ausgezogen und dann in alkoholfeuchtem Zustande aufbewahrt waren. Die vorher mit Kali und mit Salzsäure behandelte Pilzmasse wurde zur Entfernung vielleicht vorhandener Cellulose in eine Lösung von Kupferoxyd-Ammoniak gebracht und darin 2 Tage liegen gelassen. Das Abfiltrieren dieser Lösung, in der sich keine Cellulose fand, erfolgte durch ein Quarzfilter. Die auf diesem Filter ausgewaschene Pilzmasse wurde hierauf in konzentrierter Salzsäure gelöst und das Chitin aus der durch Quarz filtrierten, ganz klaren oder nur schwach opalisierenden Säurelösung durch viel Wasser gefällt und erst durch Abgießen und dann auf einem gehärteten Filter nacheinander und abwechselnd mit Wasser, verdünnter Kalilösung und verdünnter Salzsäure gewaschen. Das Waschen nahm viel Zeit in Anspruch, bis es gelang das Chitin chlorfrei zu erhalten. Es scheint, daß es mit der konzentrierten Salzsäure eine Verbindung gebildet hatte, die beim Waschen mit Wasser und wahrscheinlich auch mit verdünnter Kalilauge nur schwer die Salzsäure abgab. Das so dargestellte Chitin war blendend weiß und gab beim Schmelzen mit Kali Chitosan.

Die nach dem Trocknen bei 100° erhaltenen Analysenzahlen sprechen dafür, daß dieses Chitin bei der Darstellung, wahrschein-

1) Nach **Brach**, a. a. O., oben S. 76 und Biochemisches Handlexikon 1911, Bd. 2, S. 527.

lich durch die konzentrierte Salzsäure von den 6 Molekülen Essigsäure des genuinen Chitins, 1 Molekül verloren hat, so daß sich die gleichen Atomverhältnisse ergeben wie beim Pentaacetylchitin der Formel II.



$$4(C_6H_{13}NO_5) + 5(C_2H_4O_2) - 8H_2O.$$

VI. $C_{34}H_{56}N_4O_{22}$ · Mol.-G. 872,7.

	berechnet	gefunden
C	46,75	46,88
H	6,48	[6,93]
N	6,42	6,47

Die Übereinstimmung dieser Formel mit der Formel II kann als ein weiterer Beweis für die Identität des pflanzlichen mit dem tierischen Chitin angesehen werden. Nur scheint das Pilzchitin gegen Säuren und Alkalien weniger widerstandsfähig zu sein als das tierische. Ich ließ auf die in der gewöhnlichen Weise mit verdünnter Salzsäure und Kalilauge behandelte Pilzmasse frisch gesammelter Exemplare von Boletus edulis wochenlang verdünnte Kalilauge bei gewöhnlicher Temperatur einwirken und erhitzte sie dazwischen ein paarmal 10—15 Minuten lang zum Sieden. Bis zuletzt ging immer ein kleiner Teil der Substanz in die Lösung über. Dabei verminderte sich die Masse immer mehr, bis zuletzt von dem Chitin nur ein geringer Rest übrig blieb. Das von Winterstein[1]) aus den vorher mit Alkohol, Äther und Laugen behandelten Pilzen mit $2^1/_2$%iger heißer Schwefelsäure ausgezogene Kohlenhydrat hatte die Zusammensetzung $C_6H_{10}O_5$ und lieferte bei der Hydrolyse kristallisierten Traubenzucker. Er nennt es deshalb Paradextran. Die Pilze enthalten auch Pektinstoffe, von denen es abhängt, daß man sie wie das Gemüse und unreife Obst weichkochen kann, jedoch wegen des Chitingehalts nicht so vollkommen wie die letzteren.

Bei zwei Analysen von je einem Präparat der mit Chlor behandelten »Pilzcellulose« aus Boletus edulis (I), Agaricus campestris (II) und Cantharellus cibarius (III) erhielt Winterstein[1]) die folgenden Zahlen:

	I	I	II	II	III	III	Mittel
C	44,81	[43,87]	44,06	44,56	44,90	44,98	44,66
H	6,62	6,69	6,53	6,70	[6,99]	6,68	6,64
N	3,65	3,61	3,67	—	3,15	[2,82—2,85]	3,52

Bei näherer Untersuchung stellte sich heraus, daß dieses Produkt nicht einheitlich zusammengesetzt ist, sondern aus einer

1) Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1899, Bd. 19, S. 521 und 1895/96, Bd. 21, S. 134.

stickstoffhaltigen und einer stickstofffreien Substanz besteht. Winterstein fand, daß beim Behandeln mit kalter, 5%iger Natronlauge nur ein Teil in Lösung ging. Den ungelöst gebliebenen Anteil löste er in konzentrierter Salzsäure und fällte aus der durch Glaswolle filtrierten klaren Lösung durch Zusatz von Wasser die Substanz aus, die im Maximum 5,56% N enthielt, gegen rund 3,6% des Gemenges.

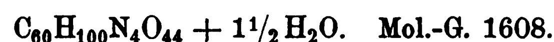
Ich stellte die »Pilzzellulose« nach dem von Winterstein beschriebenen Verfahren mit Kaliumchlorat und Salzsäure dar. Seinen Angaben entsprechend löste sich ein Teil sehr leicht in kalter, verdünnter Kalilauge. Der ungelöst gebliebene Anteil verhielt sich bei fortgesetztem Behandeln mit verdünnter Kalilösung bei gewöhnlicher Temperatur und wiederholtem kurzen Erhitzen auf Siedetemperatur genau wie es vorstehend S. 83 für das Pilzchitin angegeben ist. Es löste sich andauernd ein kleiner Teil auf und die Substanz bildete schließlich in feinster Verteilung eine kleisterartige Masse. Aus den alkalischen, mit Essigsäure angesäuerten Auszügen erhielt ich durch Fällen mit Kupferacetat und Kali und Umfällen eine Kupferverbindung und aus dieser durch Behandeln erst mit Essigsäure und Alkohol und dann mit Salzsäure und Alkohol ein kupferfreies, gummiartiges Kohlenhydrat, das völlig frei von Stickstoff war und erst nach dem Kochen mit verdünnter Salzsäure Kupferoxyd stark und leicht reduzierte. Es gab nach dem Erhitzen mit Salzsäure die α-Naphtolreaktion auf Glykose, aber keine Reaktion auf Pentose, so daß es sich wohl um Wintersteins Paradextran handelte. Gegen Chlor scheint dieses Kohlenhydrat wie die Cellulose sehr widerstandsfähig zu sein. Wahrscheinlich ist in den Pilzen das Chitin mit diesem Kohlenhydrat verbunden enthalten. Tanret (1897)[1] scheint der erste gewesen zu sein, welcher eine Verbindung von Chitin mit einem besonderen, von ihm Fungose genannten Kohlenhydrat annahm. Aus dieser eigenartigen, pentosefreien Verbindung, die demnach ein Chitinglykosan wäre, bestehen vermutlich an Stelle der Cellulose die Zellmembranen der Pilze. Wenn dieses Chitinglykosan tatsächlich in den Pilzen vorkommen und die gleichen Analysenzahlen wie die vorstehend angeführten Pilzpräparate geben sollte, so ließe sich annehmen, daß es aus 1 Molekül genuinem Chitin und 4 Molekülen Dextran oder Glykosan gebildet sei, nach der Formelgleichung:



$$\underset{\text{Chitin}}{C_{36}H_{60}N_4O_{24}} + 4\,\underset{\text{Dextran}}{(C_6H_{10}O_5)} = C_{60}H_{100}N_4O_{44}.$$

1) Nach dem Biochem. Handlexikon 1911, Bd. 2, S. 527.

Die das Mittel der vorstehend S. 83 angeführten Analysenzahlen stimmt am besten zu dieser Formel mit $1^1/_2$ Molekülen Wasser.



$C_{60}H_{100}N_4O_{44} + 1^1/_2 H_2O$. Mol.-G. 1608.

	berechnet	gefunden
C	44,76	44,70
H	6,46	6,64
N	3,42	3,52

Nach den Ergebnissen aller bisherigen Untersuchungen über die stickstoffhaltigen Kohlenhydratabkömmlinge des Tier- und Pflanzenreichs erscheint die Annahme zulässig, daß diese Stoffe durch verhältnismäßig einfache biochemische Vorgänge ineinander umgewandelt werden können. Den weiteren Untersuchungen, diese Vorgänge näher zu erforschen und Schritt für Schritt zu verfolgen, werden sich voraussichtlich keine unüberwindlichen Schwierigkeiten in den Weg stellen.

V.

Aus der I. inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend.
(Direktor: Prof. F. Umber.)

Beiträge zur Pathochemie des Reststickstoffs bei Nierenkranken.

2. Rest-N und N-Stoffwechsel, Blutretention und Gesamtretention.

Von
Dr. **Max Rosenberg.**

I.

»Das Gesamturteil über die N-Ausscheidung bei Nierenkranken hat dahin zu lauten, daß gerade das unberechenbare, fast bizarre Verhalten der N-Elimination dem Stoffwechsel der Nierenkranken den bezeichnenden Stempel aufdrückt«, sagt v. Noorden in seinem Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels (1906), und jeder Kliniker, der sich eingehender mit dem N-Stoffwechsel Nierenkranker beschäftigt hat, wird zugeben müssen, daß dieses Urteil auch heute noch im wesentlichen zutrifft. Noorden führt eigene und fremde N-Stoffwechselversuche an Nephritikern zur Illustration dieser seiner Anschauung an und weist auf die Widersprüche hin, zu denen sie führen. Insbesondere hebt er die Inkongruenz zwischen N-Retention (d. h. positiver N-Bilanz) und klinischer Urämie hervor, wozu allerdings heute zu bemerken ist, daß dieses Mißverhältnis früher häufiger und krasser gefunden werden mußte, da man ganz heterogene Krankheitsbilder unter dem Sammelbegriff der »Urämie« vereinigte. Eine wesentliche, wenn auch keineswegs vollständige Klärung erfährt der N-Stoffwechsel der Nierenkranken, wenn man neben der N-Ein- und Ausfuhr die N-Retention im Körper berücksichtigt, was in der von Noorden angeführten Literatur nicht der Fall ist. Als Maß der

Körperretention dient für gewöhnlich die Rest-N- oder Harnstoffbestimmung im Blut, obwohl dieses nicht der einzige Stapelplatz der Eiweißschlacken ist. Daß auch die übrigen Körpergewebe an der Retention beteiligt sein müssen, beweist z. B. der Umstand, daß kurze Zeit nach peroraler oder intravenöser Zufuhr von N-haltigen Substanzen nur ein Bruchteil derselben im Blut nachweisbar ist, und ferner die oft bestätigte Tatsache, daß nach einer Anurie erheblich mehr N ausgeschwemmt wird als im Blut auf der Höhe der Retention gefunden wurde.

Es wäre infolgedessen zur Lösung vieler, den N-Stoffwechsel der Nierenkranken betreffenden Fragen sehr erwünscht, wenn man aus der Blutretention, die sich ja jederzeit leicht bestimmen läßt, die Gesamtretention im Körper berechnen könnte. Weill[1]) hat das auf Grund zweier Beobachtungen versucht. Die eine betrifft einen 51jährigen, sehr fetten, 90 kg schweren Nierensteinkranken, dem früher die linke Niere exstirpiert worden war, und der zur Zeit der Beobachtung an einer 6tägigen Anurie infolge einer Steineinklemmung im rechten Ureter litt. Durch Ureterenkatheterismus gelang die Mobilisation des Steins, und der Kranke schied in den nun folgenden 24 Stunden in 9,5 l Harn 163 g Harnstoff aus. Der Blutharnstoff betrug vor dieser Harnflut 4,20 g pro mille, danach 1,0 g pro mille. Unter der Vorraussetzung, daß der Kranke während dieser 24 Stunden 13 g Harnstoff neugebildet hat, kommt Weil zu dem Schluß, daß dem Abfall des Blutharnstoffs um 3,20 g pro Liter eine Ausfuhr von 150 g Harnstoff entsprächen, d. h. daß die gesamte retinierte Harnstoffmenge 150 : 3,2 = 48 mal größer ist als die in 1 l Blut retinierte. 48 sind aber bei diesem abnorm fetten Individuum etwa $^4/_7$ des Körpergewichts.

Bei dem 2. Weillschen Fall handelt es sich um einen vor 4 Monaten rechtseitig nephrektomierten Hund von 15 kg Körpergewicht, dem der linke Ureter unterbunden und die Ligatur nach 3 Tagen gelöst wurde. Es erfolgte in den nun folgenden 12 Stunden bei reichlicher Flüssigkeitszufuhr eine starke Diurese von 1,1 l Urin, der 43,5 g Harnstoff enthielt. In der gleichen Zeit sank der Blutharnstoff von 3,59 auf 0,51 g pro mille. Wenn man nun annimmt, daß während dieser 12 Stunden 10 g Harnstoff im Körper neu gebildet wurden, sagt Weill, so würde dem Harnstoffabfall um 3,08 g pro Liter Blut eine Harnstoffausschwemmung im Urin von 33,9 g entsprechen, also das 10,9fache. 10,9 sind nun aber etwas weniger als $^3/_4$ des Körpergewichts.

1) a. a. O.

Die im gesamten Körper retinierte Harnstoffmenge findet man also nach Weill, indem man den Harnstoffgehalt von 1 l Blut je nach dem Fettreichtum oder der Ödemretention, die das zu untersuchende Individuum aufweist, mit $^2/_3$—$^3/_4$ seines Körpergewichts multipliziert. Leider ist es aber durchaus nicht immer möglich, die Gewebsretention in so einfacher Weise zu berechnen, wie sogleich durch Anführung von drei entsprechenden Fällen gezeigt werden soll.

v. Monakow[1]) hat die N-Ausscheidung und -Retention eines Falles mitgeteilt, der infolge einer Ureterenknickung 5 Tage lang anurisch war, und auf den diese Weillsche Formel zur Berechnung der Gesamtretention nicht anwendbar ist. Der Kranke hatte am 5. Tage der Anurie einen Rest-N von nur 50 mg-%, schied aber in den der Anurie folgenden 8 Tagen 62 g N mehr aus, als er einnahm. Er muß also eine erhebliche Gewebsretention bei nur minimaler Blutretention gehabt haben. Einem Rest-N-Wert von 50 mg-% kann günstigenfalls ein Harnstoffwert von 1 g pro mille entsprechen, und da der Kranke 64 kg wog, müßte nach Weill die Gesamtretention $\frac{64 \times 3}{4} = 48$ g Harnstoff = 22 g N betragen, während sie in Wirklichkeit 3mal so groß war.

Zwei eigene gleichartige Beobachtungen seien angefügt:

Fall 1.

A. F., 54jähriger Lehrer, litt 1904 4 Monate lang an schwerem Gelenkrheumatismus, 1912—1913 an Magenneurose. Seit 3 Jahren muß er nachts 4—5 mal Urin lassen. Im Winter 1917 war er einige Wochen auf unserer Abteilung zur Beobachtung wegen einer starken Abmagerung; es wurde damals eine beträchtliche Hypertonie bis 220 mm Hg systolisch bei intakter Nierenfunktion festgestellt. Danach wieder gute Erholung. Im Frühjahr 1918 kam er wieder wegen einer plötzlichen Hämaturie ohne sonstige Beschwerden ins Krankenhaus. Die Blutung schien aus der Blase zu stammen, doch konnte ihre Ursache nicht sichergestellt werden, zumal da sie innerhalb 14 Tagen wieder restlos schwand.

Seit August 1919 verspürte er täglich mäßig heftige Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, die nach der rechten Nierengegend ausstrahlten, ohne aber einen kolikartigen Charakter anzunehmen. In der Nacht vom 13. zum 14. Oktober 1919 traten aus völligem Wohlbefinden heraus plötzliches Erbrechen und Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen auf, die nach dem rechten Unterleib zu ausstrahlten. Am 14. Oktober morgens hatte er noch Urin gelassen, seitdem nicht mehr, nur am 17. Oktober konnte er nach einem warmen Bade etwa $^1/_4$ l Harn entleeren. Subjektive

1) D. Arch. f. kl. Med. Bd. 116.

Beschwerden hatte er vom Morgen des 14. Oktobers ab nicht mehr, auch der Appetit war normal.

Aufnahme am 18. Oktober 1919. Befund: Großer, kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustand. Körpergewicht 67,5 kg. Mäßige Linksverbreiterung des Herzens. Blutdruck anfangs 225/100, später meist um 170/90. In der rechten Nierengegend etwa 2 Fäuste großer, deutlich fluktuierender Tumor (Hydronephrose) tastbar. Blase leer. Kein Fieber, keine subjektiven Beschwerden.

19. Oktober. Patient ist weiter anurisch. Blutharnstoff 2,22 g pro mille. Die Röntgenuntersuchung ergibt einen größeren und einen kleineren Steinschatten im rechten Nierenbecken und einen dritten kleinen im untersten Abschnitt des rechten Ureters.

20. Oktober. Die Anurie hält an. Blutharnstoff 2,60, Rest-N 1,54 g pro mille. Beim Katheterismus des rechten Ureters trifft man 4 cm oberhalb der Ureterenmündung auf den Ureterstein, doch gelingt es den Katheter an dem Stein vorbeizuschieben. Nun tropft der Inhalt des hydronephrotischen Sackes, etwa 900 ccm klarer Urin von 1011 spezifischem Gewicht, langsam ab. Im Anschluß an diese Manipulationen und Injektion von etwas Glyzerin in den Ureter kommt die Urinsekretion wieder in Gang, die beiden kleineren Steine werden, wie sich durch fortlaufende röntgenologische Kontrolle feststellen läßt, in die Blase hinabgespült, einer davon 14 Tage später durch die Harnröhre geboren. Über die Urin- und N-Ausscheidung sowie über die N-Retention im Blut unterrichtet die folgende Tabelle:

Tabelle 1.

Datum	Urin				Pro Liter Blut[1])				Körpergewicht
	Menge ccm	N g	Kreatinin g	Indikan mg	Harnstoff g	Indikan mg	Kreatinin mg	Rest-N g	kg
14. X. 1919	0	—	—	—	—	—	—	—	—
15. X. 1919	0	—	—	—	—	—	—	—	—
16. X. 1919	0	—	—	—	—	—	—	—	—
17. X. 1919	etwa 250	—	—	—	—	—	—	—	—
18. X. 1919	0	—	—	—	—	—	—	—	—
19. X. 1919	0	—	—	—	2,22	—	138	—	67,5
20. X. 1919	900	1,9	0,46	7,5	2,60	10,7	148	1,54	67,7
21. X. 1919	1500	4,7	1,21	12,0	—	—	—	—	68,0
22. X. 1919	5100	27,7	4,84	81,0	2,53	10,7	93	1,57	66,0
23. X. 1919	3500	22,1	3,53	37,4	—	—	—	—	61,0
24. X. 1919	1600	10,6	1,36	12,8	—	—	—	—	61,0
25. X. 1919	—	—	—	—	0,52	1,07	13,3	0,36	—

Die höchste N-Retention fand sich also in diesem Fall am Morgen des 22. Oktober mit 1,57 g Rest-N. Am Morgen des 25. Oktober

1) Die Blutuntersuchung ist hier wie in den folgenden Fällen stets am Morgen des angegebenen Datums nüchtern gemacht.

war der Rest-N auf den normalen Wert von 0,36 g pro mille gefallen. In den dazwischen liegenden 3 Tagen hatte der Kranke 60,4 g N im Urin ausgeschieden, während er in den folgenden Wochen bei der gleichen Kost und normal bleibendem Rest-N durchschnittlich 6,5 g N (schwankend zwischen 5,5 und 7,5 g) pro Tag ausschied. Die Mehrausschwemmung vom 22.—24. Oktober betrug demnach 40,9 g, das ist das 26fache von 1,57 (dem Rest-N pro Liter Blut). 26 ist aber noch nicht die Hälfte des Körpergewichts. Auch wenn man dieser Berechnung die Harnstoffzahlen zugrunde legt, erhält man etwa das gleiche Resultat. Die Weillsche Berechnung der Gesamtretention aus der Blutretention trifft also auch für diesen Fall nicht zu.

Hingegen läßt sich für diesen Fall berechnen, daß die Größe der N-Retention fast genau der Menge des während der anurischen Periode zugeführten N entspricht. Die N-Ausscheidung pro Tag betrug, wie schon bemerkt, nach der Ausschwemmung täglich durchschnittlich 6,5 g. Der Kranke nahm also, wenn wir den Kot-N, dessen Ausscheidung ja auch während der Anurie unbehindert war, außer acht lassen, täglich 6,5 g zu sich, da die Nierenfunktion, wie sich später herausstellte, keine nennenswerten Störungen aufwies. Auch die zu Hause genossene Nahrung hatte nach seinen Angaben etwa die gleiche Zusammensetzung wie die Krankenhauskost. Infolgedessen nahm er vom 14.—21. Oktober 8mal 6,5 g = 52 g N zu sich und schied in dieser Zeit etwa 7 g aus; er müßte demnach 45 g N, retiniert haben. Die durch die Mehrausschwemmung berechnete Retention aber betrug 41 g, so daß beide Zahlen eine für diese grobe Art der Berechnung gute Übereinstimmung aufweisen. Diese Tatsache, daß bei der rein mechanischen, bzw. reflektorischen Anurie die retinierte N-Menge der N-Zufuhr entspricht — vorausgesetzt daß diese sich über dem Eiweißminimum hält —, sei deswegen besonders hervorgehoben, weil wir später bei anderen Formen der Anurie ein ganz anderes Verhalten antreffen werden.

Die durchschnittliche tägliche Kreatininausscheidung des Kranken betrug nach dem 24. Oktober 1,33 g, die Mehrausscheidung vom 22. bis 24., demnach 4,74 g, also halb so viel, als man erwarten sollte, wenn man während der anurischen Zeit mit der täglichen Retention von 1,33 g, d. i. der normalerweise täglich ausgeschiedenen Menge, rechnet. Die Verhältnisse liegen hier also komplizierter als beim Gesamt-N; entweder muß während der anurischen Periode die Kreatininbildung verringert oder seine Zerstörung im Körper gesteigert gewesen sein, oder das retinierte Kreatinin hat im intermediären Stoff-

wechsel erneute Verwendung gefunden. Im gleichen Sinne spricht auch die Beobachtung, daß in der Periode vom 20.—22. Oktober mit Einsetzen der Diurese das Blutkreatinin um 55 mg pro mille absank, obwohl die Kreatininausscheidung im Urin noch unter dem normalen Durchschnitt lag, also von einer Mehrausscheidung keine Rede sein konnte.

Die entsprechende Berechnung von Retention und Ausscheidung des Indikans war in diesem Falle leider nicht möglich, da der Indikangehalt des Urins außerordentllich stark wechselte.

Anschließend gebe ich einen zweiten ähnlichen, 3 Jahre früher beobachteten Fall wieder:

Fall 2.

M. Z., 44jährige Ehefrau. Am 1. August 1914 wurde die linke Niere wegen Nierenvereiterung auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses entfernt. Seit Weihnachten 1914 zuweilen Hämaturie, krampfartige Schmerzen in der Blase und »zuckende« Schmerzen in der rechten Nierengegend. Seit Weihnachten 1915 mehrfach typische Nierenkoliken rechts, im Anschluß an den Anfall ging meist ein Stein ab. Das letztemal bestand vor Abgang des Steins 7stündige Anurie. Am Mittag des 15. April 1916 neuer Anfall, seitdem ist Patient anurisch.

Aufnahme am 17. April 1919. Befund: Mittelgroße, kräftige Frau. Brustorgane o. B. Rechte Niere und Ureter sehr druckempfindlich. Blase leer.

20. April. Bis heute anurisch. Heute mittag (nach 5tägiger Anurie) kommt die Diurese spontan wieder in Gang. Die hier interessierenden Daten über N-Ausscheidung und -Retention sind in der Tabelle 2 wiedergegeben:

Tabelle 2.

Datum	Urin			Pro Liter Blut		Körpergewicht
	Menge ccm	N g	Kreatinin g	Harnstoff g	Kreatinin mg	kg
15. IV. 1916	?	—	—	—	—	—
16. IV. 1916	0	—	—	—	—	—
17. IV. 1916	0	—	—	—	—	—
18. IV. 1916	0	—	—	1,07	54,1	75,0
19. IV. 1916	0	—	—	—	—	75,4
20. IV. 1916	300	0,9	0,22	1,71	100	75,5
21. IV. 1916	2100	6,4	1,71	—	—	75,6
22. IV. 1916	4000	16,2	2,95	2,22	100	72,3
23. IV. 1916	3500	17,3	2,58	—	—	71,1
24. IV. 1916	1900	12,7	1,52	—	—	70,2
25. IV. 1916	1600	10,3	1,14	0,67	23,8	70,3
26. IV. 1916	—	—	—	0,49	16,0	70,0

In diesem Falle betrug nach erfolgter Ausschwemmung, bei gleichbleibender Ernährung, durchschnittlich die tägliche N-Ausscheidung

im Harn 7,0 g, die Kreatininausscheidung 1,05 g. Es wurden demnach vom 23.—26. April eine retinierte N-Menge von 56,5 — (4 × 7) = 28,5 g ausgeschwemmt. Diese N-Menge entspricht günstigstenfalles 62 g Harnstoff. Die Gesamtretention beträgt also höchstens das 28 fache der Blutretention pro Liter, d. h. $^2/_5$ des Körpergewichts. Wieder erheblich weniger als die Weillsche Formel angibt!

Berechnet man nun wieder die retinierte N-Menge mit 7 g pro Tag vom 16.—21., so ergibt sich 42 g N, ausgeschieden wurden aber in dieser Zeit 7,3 g; also bleiben retiniert 34,7 g. Die Retention, nach der Mehrausschwemmung berechnet, beträgt aber 28,5 g. Die tatsächlich gefundene N-Retention ist also eher etwas geringer, als man nach der N-Zufuhr erwarten sollte. Für das Kreatinin ergibt sich — nach der Mehrausschwemmung berechnet — eine Retention von 4 g, von 4,37 g hingegen, berechnet nach der Kreatininbilanz vom 16. bis 21. April, also ungefähr übereinstimmende Werte.

Eine quantitative Indikanbestimmung im Harn und Blut wurde in diesem Fall noch nicht ausgeführt.

Für den oben ausführlich besprochenen Fall von Monakow läßt sich gleichfalls berechnen, daß die retinierte N-Menge der während der anurischen Periode per os zugeführten etwa entspricht, vorausgesetzt daß der N-Gehalt der Nahrung während dieser Periode ungefähr der gleiche war wie in den folgenden Tagen, worüber aber keine Angaben gemacht sind.

Die eben besprochenen Fälle von mechanischer bzw. reflektorischer Anurie berechtigten also zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. Die Weillsche Berechnung der Gesamtretention aus der Blutretention ist falsch. Während man nach Weill zur Berechnung der Gesamtretention die Blutretention pro Liter mit $^2/_3$—$^3/_4$ des Körpergewichts multiplizieren soll, müßte in unseren beiden Fällen der Multiplikator nur knapp die Hälfte des Körpergewichts, in dem Monakowschen Fall etwa das Doppelte desselben betragen.

2. Die Verteilung der Retentionsstoffe auf das Blut und die übrigen Körpergewebe scheint bei mehreren Fällen der gleichen Anurieform eine verschiedene zu sein. Berechnet man für die vier Fälle von mechanischer Anurie beim Menschen das prozentuale Verhältnis der Blutretention zur Gesamtretention, so ergibt sich:

1. Fall von Weill: Blutharnstoff = 10,7 % des retinierten Gesamtharnstoffs.
Fall von Monakow: Rest-N des Blutes = etwa 2 % des retinierten Gesamt-N.
Fall 1: Rest-N des Blutes = 14,8 % des retinierten Gesamt-N.
» 2: Blutharnstoff-N = 11,2 » » » »

Es zeigen demnach nur der erste Fall von Weill und unsere beiden Fälle eine leidliche Übereinstimmung in der Verteilung des Rest-N bzw. Harnstoffs zwischen Blut und übrigen Geweben. Bei dem Fall von Monakow finden sich verhältnismäßig erheblich mehr Retentionsstoffe in den Geweben, so daß er ganz aus der Reihe herausfällt.

3. Die durch die Mehrausscheidung nach Behebung der Anurie errechnete Gesamtretention von N bzw. Harnstoff entspricht der Retentionsmenge, die sich aus der täglichen Zufuhr oder Bildung im Körper während der Anurie berechnen läßt, oder sie ist sogar kleiner als diese. Eine vermehrte Bildung von N bei diesen Formen der Anurie scheint also nicht vorzuliegen.

4. Für die Beurteilung der Kreatininverteilung ist das beigebrachte Material sehr gering. Bei Fall 1 sinkt vom 20. zum 22. Oktober das Blutkreatinin beträchtlich, ohne daß diese Verminderung durch Mehrausscheidung per renes sich erklären ließe; diese auffallende Erscheinung ist bereits oben gewürdigt worden. Vom 22.—24. sinkt das Blutkreatinin weiter um 79,7 mg pro Liter, die Mehrausscheidung über die Norm (1,33 g pro die) beträgt in diesen 3 Tagen 4,74 g, so daß demnach am 22. die Blutretention des Kreatinins 8,4% der gesamten Kreatininretention betragen würde. Doch ist die Berechnung der Gesamtretention aus der Bilanz in diesem Fall recht mißlich, da intermediäre Stoffwechselvorgänge, wie die Periode vom 20.—22. Oktober zeigt, hier störend eingreifen. Im Fall 2 beträgt das Verhältnis der Blutretention des Kreatinins zu seiner Gesamtretention am 22. April 10,5%, ein Wert, der der Verteilung des Harnstoff-N etwa entspricht.

II.

Als Gegensatz zu den soeben besprochenen rein mechanischen Anurien wollen wir nunmehr einige Fälle von anurischen Sublimatvergiftungen betrachten. Es handelt sich um vier vor der Vergiftung nierengesunde Menschen im Alter von 20—30 Jahren.

Fall 3.

L. L., vergiftet am 24. Februar 1916 kurz nach Mitternacht. Hat angeblich 15 g Sublimat geschluckt. Danach dauerndes Erbrechen. Dauernd, bis zum Exitus am Morgen des 1. März 1916, starke Durchfälle. Lebensdauer nach der Vergiftung 6 Tage. Über Blutretention und Urinsekretion unterrichtet Tabelle 3:

Tabelle 3.

Datum	Urinmenge ccm	Blutharnstoff g pro mille
24. II. 1916	200	0,60
25. II. 1916	0	—
26. II. 1916	0	1,46
27. II. 1916	0	—
28. II. 1916	0	3,12
29. II. 1916	0	—
1. III. 1916	0	4,17

Fall 4.

A. S., vergiftet am 1. April 1915 morgens um 5 Uhr durch Schlucken von 2,0 g Sublimat in Wasser gelöst. Danach dauerndes Erbrechen. Bis zum Tode, der am 6. April abends 6 Uhr erfolgte, dauernde starke Durchfälle. Lebensdauer nach der Vergiftung $5^1/_2$ Tage.

Tabelle 4.

Datum	Urinmenge ccm	Blutharnstoff g pro mille
1. IV. 1915	270	0,55
2. IV. 1915	0	—
3. IV. 1915	0	2,21
4. IV. 1915	0	—
5. IV. 1915	0	3,85
6. IV. 1915	0	4,97 unmittelbar post mortem

Fall 5.

E. G., vergiftet am 25. September 1919 morgens 1 Uhr mit 2,0 g Sublimat per os. Danach einmal Erbrechen. $3^1/_2$ Stunden später Magenspülung. Exitus am 2. Oktober 1919 mittags. Lebensdauer nach der Vergiftung $7^1/_2$ Tage.

Tabelle 5.

Datum	Urin Menge ccm	Urin N g	Blutharnstoff g pro mille	Rest-N g pro mille
25. IX. 1919	920	2,1	—	—
26. IX. 1919	180	0,3	1,18	—
27. IX. 1919	15	0,0	—	—
28. IX. 1919	10	0,0	2,50	—
29. IX. 1919	23	0,0	—	—
30. IX. 1919	88	0,1	3,81	—
1. X. 1919	100	0,2	—	—
2. X. 1919	55	0,0	4,38	2,49

Fall 6.

A. S., vergiftet am 12. September 1914 abends um $9^1/_2$ Uhr mit 1,0 g Sublimat per os. Danach Erbrechen, 10 Minuten später Magenspülung. In den ersten Tagen andauerndes Erbrechen. Exitus am 27. September morgens, nach Überwindung der Oligurie, infolge Bronchopneumonie und Herzschwäche.

Tabelle 6.

Datum	Urin		Blutharnstoff g pro mille
	Menge ccm	N g	
13. IX. 1914	300	0,0	—
14. IX. 1914	98	0,0	—
15. IX. 1914	98	0,3	1,85
16. IX. 1914	66	0,4	—
17. IX. 1914	80	0,5	2,98
18. IX. 1914	300	1,7	—
19. IX. 1914	80	0,6	4,15
20. IX. 1914	360	2,3	—
21. IX. 1914	1200	9,3	5,37
22. IX. 1914	1200	8,7	—
23. IX. 1914	1350	15,9	5,60
24. IX. 1914	1800	17,8	—
25. IX. 1914	1100	11,2	—
26. IX. 1914	?	?	3,11 unmittelbar post mortem

Stellt man die Blutharnstoffwerte unserer sechs anurischen Fälle während der Dauer der Anurie, bzw. der an Anurie grenzenden Oligurie zusammen, so ergibt sich:

Tabelle 7.

Fall Nr.	Am ? Tage	Blutharnstoff g pro mille
1	6.	2,22
1	7.	2,60
2	7.	2,22
3	7.	4,17
4	6.	4,97
5	8.	4,38
6	7.	4,15

Aus dieser Zusammenstellung ist ersichtlich, daß die Blutharnstoffwerte bei der Anurie infolge Sublimatvergiftung in der gleichen Zeit etwa doppelt so hoch steigen, wie bei der Anurie infolge Ureterenverlegung, d. h. bei gesunder Niere.

Für dieses verschiedene Verhalten des Blutharnstoffs sind nur zwei Erklärungen möglich: Entweder häuft sich bei der Sublimatvergiftung der Harnstoff — verglichen mit den Verhältnissen bei der mechanischen Anurie — stärker im Blut an als in den Geweben oder die Harnstoffbildung ist im ersten Fall gesteigert.

Die erste Möglichkeit wäre einleuchtend, wenn man bedenkt, daß die Verteilung der retinierten Eiweißschlacken auf Blut und andere Gewebe, wie die im ersten Abschnitt besprochenen Fälle bewiesen, anscheinend ganz regellos ist. Merkwürdig bliebe es immerhin, daß trotz dieser Regellosigkeit bei Sublimatanurie die im Blut retinierten Schlacken regelmäßig die der mechanischen Anurie um ein so Beträchtliches übersteigen; man sollte vielmehr erwarten, daß diese Erhöhung nicht stets in der gleichen Stärke und mit vollkommener Gesetzmäßigkeit auftritt. Ferner ist zu bedenken, daß der Tod bei mechanischer Anurie erfahrungsgemäß, wenn sonstige Komplikationen fehlen, etwa bei den gleichen Blutharnstoffwerten (etwa 4—5 g pro mille) eintritt, bei denen auch die Sublimatvergifteten zu sterben pflegen. Da man nun die toxische Wirkung der Retentionsstoffe wohl weniger in ihrer Anhäufung im Blut, das doch im wesentlichen nur Transportmittel ist, als in ihrer Fixierung in den lebenswichtigen Organen sehen muß, liegt die Vermutung nahe, daß bei der Sublimatvergiftung der schnellere Anstieg des Rest-N oder Blutharnstoffs nicht eine Folge vermehrter Anhäufung dieser Stoffe im Blut ist, sondern daß tatsächlich die Gesamtretention größer ist. Diese Erklärung, die auch v. Monakow für die wahrscheinlichere hält, zwingt aber zur Annahme eines toxischen Eiweißzerfalls im Organismus unter dem Einfluß der schweren Nierenerkrankung. Woher stammt dieses Eiweiß? Es wäre sehr naheliegend, daran zu denken, daß es das Niereneiweiß ist, das wir ja post mortem in absterbendem oder abgestorbenem Zustand bei der Sublimatniere vor uns sehen. Wir würden damit auf eine Anschauung zurückgreifen, die in enger Beziehung stände, zu der von Ascoli entwickelten Nephrolysintheorie. Dieser Vermutung widerspricht aber eine andere Erfahrungstatsache. Wenn man beide Nieren aus dem Körper entfernt, so kommt es naturgemäß zur Azotämie, und zwar findet der Retentionsanstieg im Blut nicht in dem langsamen Tempo statt, das wir von der mechanischen Anurie her kennen, sondern in dem beschleunigten Tempo der Sublimatniere. Bei dieser Azotämie ist nun aber ein toxischer Eiweißzerfall von Becher[1]) kürzlich nach-

1) D. Arch. f. kl. Med. Bd. 128.

gewiesen worden, der zeigte, daß Hunde nach doppelseitiger Nierenexstirpation mehr N im Körper retinieren als sie sonst in der gleichen Zeit per renes ausscheiden würden. Wenn wir somit vermuten dürfen, daß sowohl nach doppelseitiger Nierenexstirpation als nach schwerer diffuser Erkrankung beider Nieren durch Sublimat ein toxischer Eiweißzerfall auftritt, daß dieser aber bei Anurie ohne Nierenschädigung ausbleibt, so ist wohl der Schluß berechtigt, daß die gesunde Niere den abnormen Eiweißzerfall verhindert. Über den Mechanismus einer derartigen Regulierung des N-Stoffwechsels durch die Niere fehlt uns allerdings bisher jede positive Kenntnis, möglicherweise könnte es sich um eine innersekretorische Tätigkeit dieses Organs handeln, eine Vermutung, die auch schon Bradford[1]) ausgesprochen hat.

Wir haben also außer der verschiedenen Verteilung der Eiweißschlacken auf Blut und andere Gewebe einen zweiten Faktor kennen gelernt, der in manchen Fällen von Anurie störend in den N-Stoffwechsel azotämischer Nierenkranker eingreift, indem er die Menge der retinierten Eiweißschlacken vermehrt. Der toxische Eiweißzerfall ist experimentell bewiesen nach doppelseitiger Nephrektomie von Becher, nach subkutanen Harnstoffinfusionen von Heilner[2]), nach Reduktion des Nierenvolumens auf $^1/_4$ von Bradford, nach Uranvergiftung von Pohl[3]). Widal hat den vermehrten Eiweißzerfall für den akuten terminalen Anstieg schwerer Atotämien verantwortlich gemacht und glaubt ihn aus dem starken Gewichtssturz solcher Kranker schließen zu dürfen. Das Eiweiß stammt nach seiner Auffassung aus den Muskeln, deren Zerfall man an dem sichtbaren Muskelschwund und dem Wogen der Muskulatur bei schwersten Azotämikern mit den Augen verfolgen könne. Ich selbst habe eine vermehrte Indikanbildung nach Zufuhr großer Harnstoffgaben nachgewiesen[4]).

III.

Die Anurie ist nur die extremste Störung der N-Ausscheidung, sie wird bei Nierenkranken verhältnismäßig selten beobachtet. Die N-Retention kommt häufiger dadurch zustande, daß die Harnmenge nicht zur Ausscheidung der gebildeten Eiweißschlacken genügt, insbesondere dann, wenn gleichzeitig das Konzentrationsvermögen der Niere für N geschädigt ist. Auch diese letztere Funktionsstörung

1) Diseases of the kidney, System of Medicine 1910.

2) Ztschr. f. Biologie 1909, Bd. 52.

3) Zitiert nach Volhard.

4) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 79.

an sich genügt häufig, um die N-Retention zu verursachen. Wir wollen nun dazu übergehen, den N-Stoffwechsel verglichen mit der N-Retention bei solchen hypazoturischen Fällen zu betrachten.

Das folgende Material wurde größtenteils in den Jahren 1914—1916 gemeinschaftlich mit H. Machwitz auf unserer Abteilung durchgearbeitet. Den Kranken wurde auf der Stoffwechselstation die Nahrung zugewogen gereicht und der N-Gehalt der Kost meist auf Grund eigener Analysen, teils an der Hand zuverlässiger Nahrungsmitteltabellen berechnet. Von Nahrungsmitteln, deren N-Gehalt stark wechselte, wie es z. B. bei unserer Milch der Fall war, wurden tägliche N-Bestimmungen ausgeführt. Der N-Gehalt der Nahrung betrug, soweit nicht bei den einzelnen Fällen besondere Angaben gemacht sind, 12—15 g, wie es früher dem durchschnittlichen Eiweißgehalt der Krankenhauskost entsprach. Der Urin-N wurde täglich in Doppelanalysen nach Kjeldahl bestimmt. Der Kot-N wurde nur in dem kleineren Teil der Fälle in abgegrenzten Kotperioden analysiert, bei der Mehrzahl wurde er mit 10 % vom Nahrungs-N in Abzug gebracht. Die Kranken wurden täglich morgens nüchtern gewogen. Der Bluthamstoff wurde stets morgens nüchtern nach der Methode von Hüfner, Ambard und Hallion[1]) bestimmt. Durchfall bestand bei keinem der in der folgenden Tabelle 8 aufgenommenen Fälle.

Es sind in der Tabelle 8 30 Fälle von akuter (Oxalsäurevergiftung, akute Glomerulonephritis) und chronischer (chronische Glomerulonephritis, Nierentuberkulose, Nierensklerose) Azotämie zusammengestellt mit insgesamt 61 Stoffwechselperioden von mehrtägiger bis mehrwöchiger Dauer, an deren Beginn und Schluß regelmäßig der Bluthamstoff bestimmt wurde. In 16 Fällen bestand Azotämie bei akuter, in 14 Fällen bei chronischer Niereninsuffizienz. Der prozentuale Anteil der Blutretention wurde bei denjenigen Fällen, die bei steigendem Bluthamstoff eine positive N-Bilanz, bei negativem eine negative aufwiesen, in folgender Weise zu berechnen versucht: Die Größe der positiven N-Bilanz während einer Periode wurde als die gesamte Retention, die Größe der negativen Bilanz als ausgeschwemmte Retentionsmenge angesehen (die Kritik dieser Gleichsetzung von N-Bilanz und Gesamtretention wird weiter unten erfolgen). Die gesamte Blutretention, bzw. bei fallendem Bluthamstoff ausgeschwemmte Blutretention, ergab sich aus der Differenz des Bluthamstoff-N pro mille am Anfang und am Ende der Periode, multipliziert mit 5 (der Blutmenge in Litern). Die zweite Zahl wurde zu der ersten in prozentuale Beziehung gesetzt. Die so erhaltenen Prozentzahlen sind zwar nicht absolut genau, da der Bromlauge-N nicht den gesamten Rest-N des Blutes wiedergibt, sondern bei den hier in Frage kommenden Azotämien meist nur 75 bis

1) s. Umber, Ztrbl. f. i. M. 1917, Bd. 38.

90% desselben, jedoch ist eine derartige Berechnung des Blutanteils an der Gesamtretention, schon wegen der nur bedingten Richtigkeit der letzteren, nur eine grobe und ungefähre Schätzung, und andererseits geben die Resultate, die für unsere Fragestellung verwertet werden sollen, so große Ausschläge, daß diese Fehlerquelle meines Erachtens für die hier gezogenen Folgerungen, die von einigen Prozent mehr oder weniger gänzlich unabhängig sind, nicht ins Gewicht fällt.

In 25 der nachstehenden 61 Stoffwechselperioden von 30 azotämischen Nierenkranken ist die N-Retention im Blut im Steigen, in 29 im Sinken begriffen, 7mal bleibt sie auf etwa gleicher Höhe; in 32 Perioden verhält sich die N-Bilanz der Blutretention gleichsinnig (gleiches Vorzeichen in Spalte 7 und 8), d. h. sie ist positiv bei steigender, negativ bei fallender Blutretention. 10mal steigt der Bluthamstoff an, obwohl die N-Bilanz negativ oder = 0 ist, 12mal ist umgekehrt trotz absinkender Bluthamstoffwerte die N-Bilanz positiv oder = 0; bei etwa gleichbleibendem Bluthamstoff finden wir 2mal positive, 4mal negative N-Bilanz, 1mal N-Gleichgewicht.

Der letztgenannte Fall (Nr. 35) bedarf keiner besonderen Besprechung, da er sich wie ein nierengesundes, in Stoffwechselgleichgewicht befindliches Individuum verhält. N-Zufuhr und -Ausfuhr halten sich in der 8tägigen Periode die Wage, und der leicht erhöhte Bluthamstoff bleibt infolgedessen am Anfang und am Ende der Periode ungefähr auf gleicher Höhe. Ebenso bereiten die 32, vorhin als gleichsinnig bezeichneten Stoffwechselperioden, bei denen der Bluthamstoff bei positiver Bilanz steigt, bei negativer sinkt, dem Verständnis zunächst keine Schwierigkeiten. Vielmehr muß es befremdend wirken, daß nur etwa die Hälfte der Stoffwechselperioden ein gleichsinniges Verhalten von N-Bilanz und N-Retention im Blut aufweisen, während die andere Hälfte ein paradoxes Verhalten zeigt. In einigen dieser letzteren Fälle sind die Unterschiede der Bluthamstoffwerte oder die Werte der paradoxen Bilanz nur gering (Periode 2 des Falles 24, 30 und Fall 36), so daß zur Erklärung dieses paradoxen Verhaltens die oben erwähnten Fehlerquellen der Berechnung herangezogen werden könnten; in vielen Fällen ist aber die bestehende Divergenz eine so erhebliche (Fall 14 und 16, 5. Periode von Fall 18, 3. Periode von Fall 26 und 29 usw.), daß diese Erklärung unmöglich ist und nach anderen ursächlichen Gründen gesucht werden muß.

Betrachten wir beispielsweise den Fall 26, eine schwere Nierensklerose im malignen Stadium (Arteriolosclerosis progress.) mit rasch ansteigender Azotämie. Der Kranke war schon wochenlang völlig

Tabelle 8.

Fall Nr.	Name	Diagnose	Periode von ? Tagen	Blut-$\overset{+}{\ddot{U}}$ steigt (bzw. fällt) von ? g ‰ auf ? g ‰	Gesamte Blutretention (bzw. ausgeschwemmte Blutretention) in g N¹)	N-Bilanz in g (berechnet aus Nahrungs-N — [Harn- + Kot-N])	Gesamte Blutretention (bzw. Ausschwemmung) = ? % der N-Bilanz, d. h. der gesamten Körperretention (bzw. Ausschwemmung)	Besondere Bemerkungen
7	Gl.	Oxalsäurevergiftung	1. 2	1,84—1,88	± 0	+ 6,8	—	—
			2. 3	1,88—2,74	+ 2,01	± 0	—	—
			3. 3	2,74—2,31	— 1,00	— 21,0	4,8	5 g Nahrungs-N pro die
			4. 4	2,31—0,91	— 3,27	— 30,0	10,9	6 g » » »
			5. 5	0,91—0,54	— 0,86	+ 5,5	—	15,5 g » » »
8	Pa.	akute Glomerulonephritis	15	1,24—0,25	— 2,31	— 45,6	6,1	16,7 kg Ödeme ausgeschwemmt, deren N-Gehalt von der Gesamtausschwemmung abgerechnet ist
9	Mü.	»	6	1,77—2,16	+ 0,91	+ 42,0	2,2	—
10	Ra.	»	4	1,47—1,02	— 1,05	— 16,9	6,2	—
11	Ku.	»	1. 6	0,97—1,27	+ 0,70	— 6,7	—	—
			2. 8	1,27—2,83	+ 3,64	+ 17,1	21,3	✠
12	Ho.	»	33	1,29—0,57	— 1,68	— 35,6	5,3	11,6 kg Ödeme ausgeschwemmt (vgl. Fall 8)
13	Ro.	»	6	1,80—2,26	+ 1,07	+ 24,0	4,5	—
14	Re.	»	9	0,98—0,70	— 0,65	+ 63,0	—	in der voraufgehenden Periode Anstieg des Blut-$\overset{+}{\ddot{U}}$ von 0,70—0,98
15	St.	»	1. 10	2,70—0,90	— 4,20	— 27,6	15,2	—
			2. 7	0,90—0,72	— 0,42	— 16,0	2,6	—
			3. 9	0,72—0,44	— 0,65	— 8,0	8,1	—
			4. 7	0,44—0,55	+ 0,26	+ 5,0	5,2	—
			5. 9	0,55—0,60	+ 0,12	+ 20,0	0,6	—

16	Kl.	»	37	1,12—0,26	— 2,01	+ 50,0	—	—
17	La.	»	1. 9	2,73—2,88	+ 0,35	— 12,0	—	3,4 kg Odeme ausgeschwemmt
			2. 9	2,88—3,43	+ 1,28	+ 12,7	10,1	+
18	Sk.	»	1. 3	1,75—1,37	— 0,89	— 6,7	13,3	—
			2. 4	1,37—1,01	— 0,84	— 34,4	2,4	—
			3. 9	1,01—0,58	— 1,00	+ 4,2	—	—
			4. 12	0,58—0,61	± 0	+ 49,5	—	—
			5. 20	0,61—0,45	— 0,37	+ 55,8	—	—
19	Kl.	»	1. 9	0,90—1,39	+ 1,14	— 9,9	—	—
			2. 11	1,39—0,88	— 1,19	— 9,5	12,5	—
			3. 8	0,88—0,35	— 1,24	+ 14,7	—	—
20	Ge.	»	1. 7	0,91—0,92	± 0	— 8,9	—	in den 6 letzten Tagen der Periode nur 4 g Nahrungs-N
			2. 12	0,92—0,32	— 1,40	— 40,0	3,5	—
21	Hi.	»	12	0,72—0,42	— 0,70	± 0	—	—
22	Ko.	chronische Glomerulonephritis III	11	2,48—5,20	+ 6,35	+ 84,0	7,6	—
23	Pu.	»	1. 14	2,50—3,40	+ 2,10	+ 50,0	4,2	13—14 g Nahrungs-N pro die
			2. 12	1,89—1,58	— 0,72	— 6,0	12,0	6 Wochen später 5—6 g Nahrungs-N pro die
			3. 1	1,58—1,99	+ 0,96	+ 20,2	4,8	25,3 g Nahrungs-N pro die
			4. 3	1,99—2,94	+ 2,22	+ 46,0	4,8	25,3 g » » »
24	Fr.	»	1. 8	0,75—0,96	+ 0,49	+ 22,7	2,2	—
			2. 9	0,96—0,71	— 0,58	+ 4,4	—	—
25	Pl.	Nierentuberkulose	1. 9	3,40—2,49	— 2,12	— 2,8	75,7	—
			2. 13	2,49—1,96	— 1,24	+ 6,7	—	—

1) Werte unter 0,1 g N wurden als 0 gerechnet, da sie innerhalb der Fehlergrenzen liegen.

Fall Nr.	Name	Diagnose	Periode von ? Tagen	Blut-$\overset{+}{U}$ steigt (bzw. fällt) von ? g ‰ auf ? g ‰	Gesamte Blutretention (bzw. ausgeschwemmte Blutretention) in g N	N-Bilanz in g (berechnet aus Nahrungs-N — [Harn- + Kot-N])	Gesamte Blutretention (bzw. Ausschwemmung) = ? % der N-Bilanz, d. h. der gesamten Körperretention (bzw. Ausschwemmung)	Besondere Bemerkungen
26	Gr.	maligne Sklerose (Arteriolosclerosis progr.)	1. 4	2,80—2,80	± 0	— 33,8	—	3 g Nahrungs-N pro die
			2. 2	2,80—2,84	± 0	— 22,2	—	2 g » » »
			3. 6	2,84—5,20	+ 5,5	— 14,0	—	2—3 g » » »
27	Le.	»	7	1,85—3,88	+ 4,7	— 12,0	—	1,5 g » » »
28	Bo.	»	8	0,40—1,71	+ 3,1	+ 17	18,2	—
29	Ot.	»	1. 11	0,62—1,25	+ 1,5	+ 74,9	2,0	—
			2. 8	0,33—0,75	+ 0,98	+ 60,1	1,6	—
			3. 10	0,75—0,63	— 0,28	+ 42,8	—	—
30	Schm.	»	1. 10	1,51—1,71	+ 0,47	+ 20,9	2,2	—
			2. 5	1,71—2,15	+ 1,03	± 0	—	—
			3. 8	2,15—2,98	+ 1,94	— 7,4	—	✠
31	Rie.	»	1.	2,74—2,62	— 0,28	— 49,3	?	größere Mengen nichtgemessener Ödeme ausgeschwemmt
			2.	2,62—1,26	— 3,18	— 35,9	8,9	—
			3.	1,26—0,58	— 1,59	+ 7,7	—	—
32	Pie.	»	27	1,14—1,33	+ 0,44	— 12,6	—	6 g Nahrungs-N pro die
33	Fr.	»	1. 5	0,82—0,53	— 0,68	— 7,7	8,8	—
			2. 6	0,53—0,45	— 0,19	+ 13,2	—	—
34	Fra.	»	14	1,13—1,11	± 0	— 45	—	6—7 g Nahrungs-N pro die
35	Ul.	»	8	0,60—0,56	± 0	± 0	—	—
36	St.	»	14	0,53—0,83	+ 0,70	± 0	—	—

appetitlos, hatte zu Haus nur wenig Nahrung, fast ausschließlich Suppen, zu sich genommen, so daß seine Eiweißzufuhr sehr gering war, eher unter als über dem Minimum lag, und sicher keine Luxuskonsumption bestand. Infolgedessen gelang es auch dem Kranken, während der 12 tägigen Einstellung in den Stoffwechselversuch nur 2—3 g N täglich zuzuführen, womit er natürlich seinen N-Bedarf nicht decken konnte. Die Kriegserfahrungen haben uns aber aufs neue gelehrt, daß der Körper bei dauernder N-Armut der Nahrung in seinen Eiweißansprüchen sehr genügsam wird, und häufige Untersuchungen an unserem Krankenhausmaterial in den letzten 3 Jahren haben uns gezeigt, daß mit 4—5 g Nahrungs-N selbst bei nur eben ausreichender Kalorienzufuhr N-Gleichgewicht erzielt wird. Es ist daher anzunehmen, daß auch diesem Kranken nur etwa 2—3 g N pro Tag am Eiweißminimum fehlten. Der Fall zeigt in der ersten 4 tägigen Periode eine negative N-Bilanz von 33,8 g; trotzdem bleibt der Blutharnstoff unverändert hoch. Nehmen wir selbst an, daß der Kranke infolge ungenügender N-Zufuhr täglich 3 g N von seinem Körpereiweiß eingeschmolzen habe, so ergäbe die Differenz: N-Ausfuhr — (exogene + endogene Zufuhr) immer noch 21,8 g N, so daß wir infolge dieser vermehrten N-Ausfuhr ein Sinken des Blutharnstoffs erwarten sollten. In der folgenden 2 tägigen Periode steigt der Blutharnstoff etwas an, trotzdem ist die N-Bilanz stark negativ und bleibt es auch, wenn wir zur Deckung des Eiweißminimums 3—4 g N pro Tag in Abrechnung bringen. In der dritten Periode steigt der Blutharnstoff fast um das Doppelte, die N-Bilanz bleibt trotzdem negativ oder wird nach Abzug von 2,5 g N aus Körpereiweiß pro Tag etwa = 0. Also in allen drei Perioden findet sich ein Ansteigen oder Gleichbleiben des Blutharnstoffs, trotzdem mehr N ausgeschieden wird, als der Zufuhr und einem zur Deckung des Eiweißminimums etwa stattfindenden Zerfall von Körpereiweiß entspricht. Es gibt hier nur zwei Erklärungsmöglichkeiten, die wir schon bei Besprechung des schnellen Retentionsanstiegs im Blut von Sublimatvergiftungen ins Auge gefaßt haben. Entweder die Retentionszunahme ist eine echte, d. h. sie betrifft nicht nur das Blut unter Entlastung der Gewebe, dann kann sie nur durch einen pathologisch gesteigerten Zerfall von Körpereiweiß erklärt werden. Oder die Zunahme der Retention ist eine scheinbare, sie betrifft nur das Blut, während die Gewebe umgekehrt ihre Retentionsmassen ausschwemmen, und die starke Erhöhung des Rest-N-Spiegels im Blut hat die Mehrausschwemmung im Urin, die negative N-Bilanz, zur Folge. Um diese Frage mit

Sicherheit zu entscheiden, wäre nicht nur die Untersuchung des Blutes sondern auch die der Gewebe zu Beginn und am Schluß einer solchen Periode nötig, eine wenigstens für den Menschen unerfüllbare Forderung. Ich möchte aber großen Wert auf die klinische Tatsache legen, daß in diesen Fällen die klinische Urämie mit der chemischen Schritt hielt, und mich zu der Annahme berechtigt halten, daß eine fortschreitende klinische Urämie nicht zu einer wesentlichen Entlastung der Gewebe von Retentionsstoffen, sondern zu einer Mehrbelastung derselben paßt. Auch die von Monakow geäußerte Möglichkeit (s. u.), daß der Rest-N sich anfangs vorzugsweise in den Geweben ablagert und dann terminal, wenn diese vollgestopft sind, zu einem schnellen Anstieg im Blute führt, würde der negativen N-Bilanz dieser Fälle nicht gerecht werden. Die ungezwungenste Erklärung ist meines Erachtens die Annahme eines vermehrten Eiweißzerfalls.

Was soeben für den Fall 26 ausgeführt wurde, gilt mutatis mutandis in gleicher Weise für die zweite Periode von Fall 7, für die erste Periode von Fall 11, und 19. Bei diesen drei Fällen handelt es sich um ganz akute Urämien, so daß hier schon aus diesem Grunde der Erklärungsversuch Monakows hinfällig wird. Ebenso verhalten sich die chronischen Fälle 27, 32 und 36. In Fall 34 besteht ebenfalls bei gleichbleibendem Blutharnstoff und einer das Eiweißminimum gut deckenden N-Zufuhr eine negative Bilanz von 45 g in 14 Tagen! Der Fall 30 zeigt in der ersten Periode eine Retention von 20,9 g bei gleichzeitigem Anstieg des Blutharnstoffs um 0,2 g pro mille; in der zweiten Periode steigt der Blutharnstoff um 0,44 g pro mille, trotzdem besteht N-Gleichgewicht, und in der dritten Periode gar eine negative N-Bilanz von etwa 51 g pro Tag, obwohl der Blutharnstoff um 0,83 g pro mille ansteigt. Der Patient zeigte auch klinisch eine ziemlich schnell fortschreitende Urämie und ging an dieser bald zugrunde unter Gewichtsabnahme und zunehmender Abmagerung trotz völlig ausreichender Kalorienzufuhr (Eiweißzerfall). Volhard hat darauf hingewiesen, daß es zum akuten Anstieg des Rest-N bei starker Ödemausschwemmung kommen kann, wohl dadurch, daß die Ödeme ihre Retentionsmassen zunächst in das Blut entleeren. Etwas ähnliches dürfte in der Periode 1 von Fall 31 vorliegen, wo bei starker Ödemausschwemmung in 6 Tagen eine negative N-Bilanz von fast 50 g bestand, während der Blutharnstoff nur um 0,12 g pro mille sank. Mit dieser Annahme stimmt die folgende Periode gut überein, in der bei negativer Bilanz von nur 36 g der Blutharnstoff um 1,36 g pro mille abnahm.

Nach Besprechung der Fälle, die trotz ansteigendem Blutharnstoff eine negative N-Bilanz oder N-Gleichgewicht aufweisen, oder bei gleichbleibendem Blutharnstoff eine negative N-Bilanz, wollen wir nunmehr diejenigen betrachten, die bei sinkendem Blutharnstoff N-Gleichgewicht oder positive N-Bilanz, oder bei gleichbleibendem Blutharnstoff positive N-Bilanz zeigen. Wir fanden solche Vorkommnisse gar nicht selten beim Abklingen akuter und bei Remissionen chronischer Azotämien. Ein besonders lehrreiches Beispiel dieser Art ist der Fall 18. In den ersten beiden Perioden von zusammen 7 Tagen ist, wie a priori zu erwarten steht, beim Absinken des Blutharnstoffs die N-Bilanz negativ; in den letzten drei Perioden aber wird trotz weiteren Absinkens oder Gleichbleibens (in der vierten Periode) des Blutharnstoffs die N-Bilanz stark positiv. Diese Form der Diskrepanz zwischen N-Bilanz und Blutretention ist noch schwerer zu erklären als die umgekehrte, soeben beschriebene. Es wäre gezwungen, zu der Annahme seine Zuflucht zu nehmen, daß das Absinken der Retention nur ein scheinbares sei, indem die Retentionsstoffe aus dem Blut in so hohem Maße in die Körpergewebe geschwemmt werden, daß trotz Absinkens der Blutretention die Gesamtretention noch zunimmt. Denn erstens entspricht der chemischen Besserung auch eine klinische, und zweitens wäre nicht einzusehen, warum das Blut bei frei werdender Nierenpassage seine angehäuften Schlacken nicht auf natürlichem Wege eliminieren, sondern sie in die Gewebe ablagern sollte. Dagegen wäre eher an die Möglichkeit zu denken, daß der Organismus wenigstens einen Teil der Retentionsstoffe wieder zum intermediären Aufbau N-haltiger Substanzen im Körper verwertet. Positive Erfahrungen über ein solches Vorkommnis fehlen uns bei der Dürftigkeit unserer Kenntnisse über den intermediären Stoffwechsel zwar noch gänzlich, doch scheint es nicht uninteressant, darauf hinzuweisen, daß wir mit dieser Vermutung auf eine Anschauung zurückkommen, die Umber[1]) schon vor 2 Dezennien vertreten hat, der, von ganz anderen Fragestellungen ausgehend, durch seine Untersuchungen zu der Annahme einer partiellen Verwertung der intermediären Eiweißsplitter zum intermediären Wiederaufbau des Eiweißmoleküls geführt wurde.

Der Einwand, daß es sich in diesen Fällen um Eiweißansatz in der Rekonvaleszenz handle, läßt sich durch die Gewichts-

1) Umber, Vortr. a. d. Naturforscherversammlung 1900, Therapie der Gegenwart, 1900, Oktober; 1901, November. — Derselbe, Ernährung und Stoffwechselkrankh., II. Aufl., 1914, S. 24.

kurven widerlegen. Ich habe in der Tabelle 8 nur solche Fälle zusammengestellt, bei denen eine nennenswerte Gewichtszunahme (über 0,5 kg) während des Stoffwechselversuchs nicht bestand; auch kann eine Gewichtszunahme nicht durch Ausschwemmung von Ödemen verdeckt worden sein, denn Ödeme bestanden nur in denjenigen Fällen, wo dies ausdrücklich in der Tabelle vermerkt ist; ebensowenig bestand ein Anhaltspunkt für das Vorhandensein latenter Ödeme.

Das gleiche Verhalten wie der Fall 18 zeigen viele rekonvaleszente akute Azotämien (Periode 5 des Falles 7, Fall 14, 16 und 21). Desgleichen findet man derartige paradoxe Stoffwechselerscheinungen bei den Remissionen chronischer Azotämien, wie die 2. Perioden der Fälle 24 und 25 und die 3. Perioden der Fälle 29 und 31 zeigen.

Am wenigsten Schwierigkeiten bereiten dem Verständnis diejenigen Fälle, bei denen die N-Bilanz bei steigender Blutretention positiv, bei sinkender negativ ist. Es ist allerdings kaum anzunehmen, daß nun in diesen Fällen die einfache Bilanzberechnung, aus N-Zufuhr und -Ausfuhr, wie zunächst bei Berechnung der prozentualen Blutretention in der Gesamtretention angenommen wurde, die in Umsatz gebrachten N-Mengen restlos erfaßt, so daß die Gleichung: Retention = Zufuhr — Ausfuhr (d. i. die Bilanz) nicht immer stimmt. Vielmehr ist es wahrscheinlicher, anzunehmen, daß auch bei diesen Fällen, wie bei den bisher besprochenen, die wichtigen Momente des toxischen Eiweißzerfalls, eventuell der zu synthetischen Zwecken erneuten Schlackenverwertung, sowie der Ein- und Ausschwemmung aus Blut und Geweben eine mehr oder weniger große Rolle spielen können. Nur ist die durch diese Faktoren hervorgerufene Änderung des ursprünglichen Bildes des N-Stoffwechsels verhältnismäßig gering. Es existieren aber offenbar alle Übergänge zwischen dem sozusagen »normalen« N-Stoffwechsel und dem durch pathologische intermediäre Vorgänge abgeänderten. Denn wir sehen, daß auch hier, bei gleichsinniger Bilanz, gleichen Bilanzwerten ganz ungleich große Abfälle oder Anstiege des Bluthamstoffs entsprechen und umgekehrt. Diese beiden Größen, die Vermehrung oder Verminderung des Bluthamstoffs (auf N umgerechnet) im Gesamtblut und die aus der N-Ein- und -Ausfuhr berechnete Gesamtretention sind in der Spalte 7 der Tabelle 8 zueinander in Beziehung gesetzt. Es findet sich da, daß die im Blut retinierte oder aus ihm ausgeschwemmte N-Menge 0,6—75% der durch die Bilanzberechnung gefundenen Gesamt-N-Retention (oder -Ausschwemmung) ausmachen kann. Der Anteil der Blutretention an der so berechneten Gesamtretention

würde also innerhalb der weitesten Grenzen schwanken können, wenn auch hervorgehoben werden muß, daß die übergroße Mehrzahl der Prozentzahlen zwischen 1 und 15 liegt. Jedenfalls würde eine derartige summarische Berechnung — so wenig genau die durch sie gefundenen Werte immerhin sein mögen — auch für diese azotämischen Nierenkranken mit gleichsinniger Bilanz das gleiche Ergebnis haben, das wir bisher bei allen besprochenen Formen der Azotämie fanden, daß die Höhe der Blutretention der der Gesamtretention keineswegs proportional geht, sondern gewissen Schwankungen unterworfen sein kann, ohne daß wir die Gründe dafür im einzelnen Fall übersehen.

Immerhin muß man annehmen, daß bei dieser zuletzt besprochenen Gruppe N-Verschiebung vom Blut in die Gewebe und umgekehrt, vermehrter Eiweißzerfall und assimilatorische Neuverwertung der Schlacken nur eine verhältnismäßig untergeordnete Bedeutung haben; und wenn wir rückblickend noch einmal die Tabelle 8 betrachten unter Annahme des toxischen Eiweißzerfalls, besonders bei schnell ansteigenden Azotämien, und der assimilatorischen Neuverwertung beim Abklingen akuter und bei Remissionen chronischer Azotämien, so lösen sich jetzt auch bei den paradoxen Fällen viele der früher hervorgehobenen Unklarheiten und Widersprüche. Die Inkongruenz in dem Verhältnis zwischen Blutretention und Gesamtretention im Körper bei Fall 7, erste Periode, liegt innerhalb der Fehlerquellen; bei der zweiten Periode (schnell ansteigende Azotämie) wird sie durch toxischen Eiweißzerfall erklärt, umgekehrt in Periode 5 (Abheilung) durch assimilatorische N-Verwertung. Bei der schnell ansteigenden Azotämie in Fall 11 liegt wieder toxischer Zerfall vor; daher die scheinbar negative Bilanz in der ersten und die im Verhältnis zur Blutretention so niedrige positive Bilanz in der zweiten Periode (Blutretention 21,3 % der Gesamtretention!). In den drei letzten Perioden von Fall 18 täuscht wieder bei der abheilenden akuten Nephritis die assimilatorische Neuverwertung der Eiweißschlacken eine positive Bilanz vor. Bei Fall 19 handelt es sich in der ersten ansteigenden Periode um toxischen Zerfall, in der dritten abheilenden um Neuverwertung[1]). Fall 20 läßt sich so erklären, daß in der ersten Periode die Ausschwemmung schon beginnt, aber infolge der zunächst noch starken Gewebseinschwemmung ins Blut der Blutharnstoff erst in der folgenden Periode sinkt. Bei Fall 24 liegt in der zweiten Periode, in der die Azotämie abklingt,

1) Ein ganz ähnlicher Fall von akuter Nephritis wurde schon 1899 (Charité-Annalen 22) von P. F. Richter, allerdings ohne die Untersuchung des Blutes, mitgeteilt.

wieder assimilatorische Neuverwertung vor. Das gleiche gilt für die starke Remission der chronischen Azotämie in Fall 25; infolge der Neuverwertung scheint die negative Bilanz verhältnismäßig gering, und die Blutretention beträgt infolgedessen den unverhältnismäßig hohen Prozentsatz von 75,7 % der Gesamtretention; in der folgenden Periode wird aus dem gleichen Grunde sogar eine positive Bilanz vorgetäuscht. Bei der ansteigenden chronischen Azotämie im Fall 26 kommt, wie schon hervorgehoben, neben ungenügender N-Zufuhr toxischer Eiweißzerfall in Frage. Der letztere erklärt auch das scheinbar paradoxe Verhalten in den beiden letzten Perioden des Falls 30. Umgekehrt lassen sich die 3. Perioden der Fälle 29 und 31 und die 2. Periode des Falls 33 durch assimilatorische Neuverwertung erklären. Ungeklärt bleiben nur die paradoxen Fälle 14, 16, 21, 27, 32, 34 und 36, und zwar deshalb, weil bei diesen Fällen nur eine Periode vorliegt und sich deswegen der Wahrscheinlichkeitsbeweis einer Neuverwertung oder eines toxischen Zerfalls aus diesem Grunde nicht erbringen läßt.

Bei Zugrundelegen dieser beiden Momente, des vermehrten Zerfalls einerseits und der Neuverwertung der Trümmer andererseits, zeigen Blut- und Gesamtretentionen keine allzu großen Disharmonien, eine Tatsache, die ihrerseits wieder dazu beitragen kann, die Richtigkeit unsere Voraussetzung zu bestätigen. Die Inkongruenz zwischen N-Bilanz und N-Retention im Blut erweist sich also, soweit sie sich genauer nachprüfen läßt, als nur scheinbar bestehend, und bei den gleichsinnigen Fällen ergibt sich, daß die Blutretention, bei Ausschaltung der Fälle 11 und 25, 2—18 %, durchschnittlich 6,6 %, der Gesamtretention beträgt. Da aber auch natürlich in diesen Fällen die beiden genannten Faktoren eine Rolle spielen können, erfahren diese Prozentzahlen nach oben und unten vielleicht noch eine Einschränkung, so daß demnach in diesen Fällen von hypazoturischen Nierenerkrankungen die Schlackenverteilung zwischen Blut und Geweben zwar nicht unerheblich, aber doch innerhalb gewisser Grenzen zu schwanken scheint. In diese Grenzen reihen sich auch die im ersten Abschnitt angeführten Fälle von mechanischer Anurie beim Menschen gut ein (2—14,8 %).

Die vorstehenden Fälle von akuter und chronischer Azotämie berechtigen demnach zu folgenden Schlüssen: Der Rest-N des Blutes, bzw. der Bluthamstoff, läßt einen Schluß auf die Größe der Gesamtretention nur mit Einschränkungen zu. Auch aus der N-Bilanz läßt sich kein bindender Schluß auf die Gesamtretention ziehen, da diese Bilanz durch vermehrten Eiweißzerfall und vielleicht auch durch inter-

mediäre Neuverwertung der Eiweißschlacken verschleiert werden kann. Im Einzelfalle kommen folgende Möglichkeiten in Frage:

1. Bleibt der Rest-N oder Harnstoff des Blutes während einer Stoffwechselperiode auf gleicher Höhe, so kann die N-Bilanz = 0, positiv oder negativ sein.

a) Im ersten Falle kann ein normaler N-Stoffwechsel mit N-Gleichgewicht vorliegen, wenn auch an die Möglichkeit gedacht werden muß, daß pathologische intermediäre Vorgänge im Stoffwechsel (Verschiebungen zwischen Blut und Geweben, Mehrzerfall, Neuaufbau) hineinspielen, die sich in diesem Falle aber gegenseitig kompensieren müßten. Die Möglichkeit derartiger, sich kompensierender Stoffwechselvorgänge besteht aber in jedem Fall, sie läßt sich nie mit Sicherheit bestätigen noch ausschließen.

b) Besteht eine positive N-Bilanz, so kann diese durch Verlagerung von Eiweißschlacken vom Blut in die Gewebe, sowie durch Neuverwertung der Eiweißschlacken zustande kommen.

c) Ist die N-Bilanz negativ, so kann es sich um den von Monakow angenommenen Modus der N-Ausschwemmung handeln (Ausschwemmung der Blutretenta durch die Niere, Nachströmen der Gewebsretenta ins Blut). Es besteht aber auch die Möglichkeit eines toxischen Eiweißzerfalls.

2. Steigt der Blut-Rest-N oder Blutharnstoff während einer Stoffwechselperiode an, so kann ebenfalls die N-Bilanz = 0, positiv oder negativ sein.

a) Ist sie positiv, so ist das Steigen des Blut-Rest-N auf Retention zurückzuführen, doch kann die Retention im Blut und in den übrigen Geweben verschieden stark sein.

b) Ist sie = 0, so kann Einschwemmung aus den Geweben ins Blut vorliegen (besonders bei der Ausschwemmung von Ödemen), oder es kann sich um toxischen Eiweißzerfall handeln.

c) Ist sie negativ, so kommen die gleichen Vorgänge wie bei 2 b, nur in erhöhtem Maße, in Frage. (Besonders bei schnell ansteigender Azotämie.)

3. Fällt der Rest-N des Blutes während einer Stoffwechselperiode ab, so kann gleichfalls die N-Bilanz = 0, positiv oder negativ sein.

a) Ist sie negativ, so ist das Absinken des Rest-N mit den unter 1 a gemachten Einschränkungen auf vermehrte Ausscheidung der Retenta durch die Nieren zurückzuführen.

b) und c) Ist sie = 0 oder positiv, so kommen die unter 1 b genannten Möglichkeiten in Frage. (Besonders bei abklingenden akuten und bei Remissionen chronischer Azotämien.)

IV.

Es kann nicht wundernehmen, daß die Erkenntnis der Tatsache, daß die Blutretention häufig kein ganz getreues Spiegelbild der Gesamtretention darstellt, die Rest-N- bzw. Blutharnstoffbestimmung etwas in ihrer diagnostischen und prognostischen Bedeutung diskreditiert hat. So meint z. B. Lichtwitz, daß die Volhardsche Ansicht, der Rest-N sei ein Maß der Nierenfunktion, zu Unrecht bestehe, da die Eiweißschlacken sich im Blut weder zuerst noch hauptsächlich ansammelten, noch sich gleichmäßig über alle Organe verteilten. Er führt das Beispiel eines Knaben mit eklamptischer Urämie an, der trotz eines normalen Rest-N von 0,36 mg-% in der Rekonvaleszenz in 3 Wochen 46 g retinierten N ausschwemmte. Es müssen wohl in diesem Fall beträchtliche Ödeme bestanden haben, die diese großen N-Mengen enthielten, denn ödemfreie akute Glomerulonephritiden zeigen, wie wir sahen, beim Abklingen der Azotämie meist eine stark positive N-Bilanz. Lichtwitz hebt ferner die ganz ungleichmäßige Verteilung von per os zugeführtem Harnstoff auf das Blut und die übrigen Gewebe hervor. Er fand einige Stunden nach Eingabe von 20 g Harnstoff bei 2 Fällen 0% von dem noch im Körper befindlichen Harnstoff im Blut, in vier anderen Fällen 5—16%. Die letzteren Prozentzahlen entsprechen etwa denjenigen, die wir auch bei Azotämien für den Anteil der Blutretention an der Gesamtretention fanden, und ein ähnliches Verhalten sehen wir bei dem Fall 23 in der dritten Periode, wo plötzlich der tägliche N-Gehalt der Nahrung um 20 g gesteigert wird. Hier verteilt sich die Mehrretention so, daß etwa 5% derselben sowohl nach 24 Stunden, als auch nach 4 Tagen auf das Gesamtblut kommt. Im übrigen läßt sich meines Erachtens gegen die letztgenannten Lichtwitzschen Versuche einwenden, daß eine einmalige Harnstoffzufuhr und die darauf folgende physiologische Rest-N-Erhöhung sich mit der pathologischen Azotämie bei gestörter Nierenfunktion nicht ohne weiteres vergleichen läßt. Auch hat Monakow in Untersuchungen über das Verhalten des Blutharnstoffs nach Harnstoffzufuhr bei Gesunden und Nierenkranken einen ganz regelmäßigen und charakteristischen Ablauf der Blutharnstoffkurve feststellen können.

Wir müssen daher den Ausführungen von Lichtwitz entgegenhalten, daß die Blutretention zwar der Gesamtretention keineswegs immer ganz entspricht, aber doch immerhin nur ausnahmsweise ein so völlig paradoxes Verhalten zeigt wie in dem Lichtwitzschen Falle (in dem der retinierte N wohl in den Ödemen saß), und daß sich ein solches auf den ersten Blick paradoxes Verhalten bei genauerer

Analyse des N-Stoffwechsels aufklären und richtigstellen läßt. Vor allem aber muß betont werden, daß die tausendfältige praktische Erfahrung uns und andere Autoren gelehrt hat, daß der Rest-N oder Harnstoff des Blutes im allgemeinen einen äußerst wertvollen Indikator darstellt, der zwar nicht dem Grade der Niereninsuffizienz vollkommen parallel geht, aber doch ein recht gutes, zunächst grob orientierendes Urteil über die Schwere des Falles gestattet. Ich möchte noch hinzufügen, daß ich auch schon in meinen früheren Arbeiten die Notwendigkeit immer hervorgehoben habe, sich nicht auf die Bestimmung des Rest-N oder Blutharnstoffs zu beschränken, sondern daneben auch andere Retentionsstoffe, vor allem das Indikan und Kreatinin im Blut zu bestimmen, da diese Substanzen besonders in denjenigen selteneren Fällen, in denen der Rest-N versagt, ein genaueres Urteil über den Grad der Niereninsuffizienz zulassen.

v. Monakow hat den Schlüssel für die Verteilung des Rest-N zwischen Geweben und Blut darin zu sehen geglaubt, daß sich die Retentionsstoffe zuerst in den festen Geweben und nach deren Füllung im Blut ablagern. Diese Auffassung wird aber, wie schon mehrfach betont, sicher nicht allen Fällen gerecht. In der Tabelle 8 finden wir derartige Fälle, die also bei gleichbleibendem oder nur wenig ansteigendem Bluthamstoff eine stark positive N-Bilanz aufweisen müssen, kaum. Denn die fünfte Periode von Fall 15 und die vierte von Fall 18 betreffen keine akut ansteigenden, sondern langsam in die Rekonvaleszenz übergehende Azotämien. Den einmal erhöhten Rest-N-Spiegel hält aber nach Monakow das Blut mit einer gewissen Zähigkeit fest, und wenn die Nierenpassage wieder frei wird, sinkt der Blut-Rest-N zunächst nicht, wie man erwarten sollte, sondern bleibt infolge der nun einsetzenden Einschwemmung der in den Geweben retinierten N-Massen ins Blut zunächst unverändert, bis auch die Gewebe entlastet sind. In einem solchen Falle würden wir also stark negative N-Bilanz bei gleichbleibendem oder nur wenig sinkendem Blutharnstoff finden. Daß es derartige Fälle gibt (z. B. Fall 20, Periode 1) wurde im vorigen Abschnitt auseinandergesetzt, es wurde aber auch dort hervorgehoben, daß sich meist bei der Retentionsausschwemmung umgekehrt eine stark positive N-Bilanz findet. Jedenfalls muß demnach die N-Ausschwemmung nicht nach dem Monakowschen Schema verlaufen, wann sie es tut und wann nicht, entzieht sich vorläufig wenigstens unserer Kenntnis.

In der verschiedenen Verteilung der Retentionsmassen zwischen Blut und Geweben mag wohl auch eine Beobachtung ihre Erklärung

finden, die man zuweilen bei Azotämikern machen kann: die Inkongruenz zwischen der Höhe des Blut-Rest-N oder Bluthar̦nstoffs und den klinischen Erscheinungen der Urämie. Im großen und ganzen geht zwar nach unseren eigenen Erfahrungen die klinische Urämie der chemischen Urämie im eigentlichsten Wortsinn ungefähr parallel, doch sieht man zuweilen Fälle mit ausgesprochen urämischem Krankheitsbild, bei denen man über die geringe Erhöhung des Blutharnstoffs überrascht ist. Seltener sind — abgesehen von den akuten Anurien — die Fälle, bei denen eine erhebliche N-Retention im Blut keinen adäquaten Ausdruck in der Schwere des klinischen azotämischen Krankheitsbildes findet. Ob diese Inkongruenz zwischen Blutretention und klinischer Azotämie tatsächlich auf dieser verschiedenen Schlackenverteilung beruht, ist bisher nicht nachgewiesen, wäre aber durch die Gewebsuntersuchung derartiger Fälle sicherzustellen.

Zusammenfassung.

Die vorstehenden Untersuchungen sollen einen Beitrag liefern zur Aufklärung des bisher noch ziemlich verworrenen N-Stoffwechsels azotämischer Nierenkranker. Eine solche Aufklärung ist möglich, wenn man sich nicht auf die Aufstellung der N-Bilanz beschränkt, sondern drei weitere Momente berücksichtigt, die in diesen Fällen eine mehr oder weniger wichtige Rolle zu spielen scheinen: 1. den toxischen Eiweißzerfall, 2. die erneute Verwertung von Eiweißschlacken zum intermediären Neuaufbau N-haltiger Körper, 3. die Verschiebung der Retentionsstoffe vom Blut in die Gewebe und umgekehrt.

Bei der rein mechanischen bzw. reflektorischen Anurie scheinen bei im wesentlichen intakter Niere das erst- und zweitgenannte Moment keine wesentliche Rolle zu spielen, bei der Sublimatanurie und nach doppelseitiger Nierenexstirpation ist der toxische Eiweißzerfall anscheinend erheblich, bei der hypazoturischen Nephritis müssen wohl häufig alle drei Momente in Rechnung gestellt werden. Mit einer verschiedenen Verteilung der Retentionsstoffe im Blut und den übrigen Geweben innerhalb gewisser Grenzen muß bei jeder Azotämie, selbst bei solchen gleicher Genese, gerechnet werden, so daß wir aus der Bestimmung der Blutretention keinen sicheren Rückschluß auf die Gesamtretention machen können. Immerhin stellt die Blutretention einen recht guten Indikator für die Gesamtretention dar,

da sie anscheinend einen innerhalb nicht allzu weiter Grenzen schwankenden Bruchteil dieser bildet. Die von Weill angegebene Formel für die Berechnung der Gesamtretention ist daher nicht brauchbar.

Die Gesamtretention ist in der vorliegenden Arbeit auf indirektem Wege durch Berechnung der N-Bilanz ermittelt worden. Ein solches Verfahren ist, wie gezeigt wurde, mit erheblichen Fehlenquellen belastet und liefert, da die N-Bilanz durch etwaige intermediäre Störungen des N-Stoffwechsels verschleiert werden kann, nur approximative Werte, jedoch werden die im vorstehenden gezogenen Schlüsse dadurch nicht beeinträchtigt. Es wäre aber für die Frage der Retentionsverteilung zwischen Blut und Geweben sowie des sich daraus ergebenden Verhältnisses der Blutretention zur Gesamtretention von größter Wichtigkeit, nicht nur die Blutretention, sondern auch die Gewebsretention direkt zu bestimmen, was bisher in systematischer Weise nicht geschehen ist. Diese Forderung stößt beim lebenden Menschen auf unüberwindliche Hindernisse, an der Leiche ist sie jedoch durchführbar und in Einzelfällen auch schon durchgeführt worden. In der folgenden Arbeit soll der erste Versuch einer systematischen Inangriffnahme dieses Problems gemacht werden.

VI.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Greifswald.
(Direktor: Prof. Dr. Morawitz.)

Über Jodausscheidung im menschlichen Harn und über die Brauchbarkeit der Jodsalze zu Resorptionsversuchen.

Von
Rudolf Cobet.

(Mit 5 Kurven im Text.)

Jodsalze haben schon öfters Verwendung gefunden, wenn es galt, die Resorptionsverhältnisse in den verschiedenen Organen oder Körperhöhlen zu untersuchen. Sie schienen für diese Zwecke insofern recht geeignet, als Jod auch in kleinen Mengen leicht qualitativ und quantitativ nachgewiesen werden kann. Als Maßstab für die Resorptionsgeschwindigkeit diente in der Regel der Verlauf der Ausscheidung des Jods im Harn oder auch im Speichel. Dabei ist Voraussetzung, daß das Jod in diesen Sekreten mit hinreichender Gleichmäßigkeit abgesondert wird, und daß die Größe der Ausscheidung in der Hauptsache nur von der am Zuführungsorte in die Blutbahn aufgenommenen Jodmenge abhängig ist. Es fragt sich, ob diese Vorbedingungen erfüllt sind?

Über die Jodausscheidung im Harn, die uns hier allein beschäftigen soll, liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Diese sind aber meist aus anderen Erwägungen heraus angestellt, ihre Ergebnisse daher für unsere Fragestellung wertlos. Qualitative Untersuchungen, bei denen lediglich aus dem Zeitpunkt des ersten Auftretens der Jodreaktion im Harn Rückschlüsse auf Resorptionsverhältnisse gezogen werden könnten, erlauben nur ein unsicheres Urteil. Systematische quantitative Untersuchungen über den zeitlichen Ablauf der Ausscheidung des Jods im Harn aber sind bisher, soweit mir bekannt, nur spärlich angestellt worden. Es liegen Arbeiten vor von

Studeni[1]) (1897), Heffter[2]) und seinen Schülern Anten[3]) und Jenny[4]) (1902—1904) und von Witt[5]) (1905). Auf Einzelheiten dieser Untersuchungen soll später an geeigneter Stelle eingegangen werden. Eine ausreichende Antwort auf die uns hier beschäftigende Frage ergibt sich aus diesen Arbeiten nicht. Nur verhältnismäßig wenige Untersuchungen wurden an derselben Person unter gleichen Bedingungen angestellt. Die dabei gefundenen Werte für die Jodausscheidung sind keineswegs übereinstimmend (s. unten), allerdings wurden in allen Versuchen die Jodpräparate durch den Mund zugeführt, es kann sich also um Unterschiede in der Resorption gehandelt haben.

Wer somit die Jodsalze für Resorptionsversuche verwenden will, muß zunächst die Ausscheidungsverhältnisse klarlegen und so erst eine brauchbare Grundlage für weiteres Arbeiten schaffen. Auch Ganter und ich sahen uns vor diese Aufgabe gestellt, als wir die Resorption der Pleurahöhle bei Pleuritiden untersuchen wollten. Das gab die Anregung zu vorliegender Arbeit.

Die im Harn auftretende Jodmenge ist abhängig von drei Faktoren, nämlich von der Geschwindigkeit der Jodaufnahme am Zuführungsorte, von der Schnelligkeit, mit der sich das Jod zwischen Blut und Körpergeweben verteilt, und von der Leistung der Nieren.

Der variable Faktor der Resorption kann durch unmittelbare Einspritzung der Jodsalzlösung in die Blutbahn ausgeschaltet werden. Die Abwanderung eines intravenös injizierten Stoffes aus dem Blut und seine Verteilung auf Blut und Gewebe erfolgt nach Frey[6]) nach den Diffusionsgesetzen, sie wird also in der Regel gleichmäßig ablaufen. Nur eine Änderung der für die Diffusion in Betracht kommenden Oberfläche durch wechselnde Gefäßweite könnte eine Rolle spielen; das wird aber für unsere Versuche kaum in Frage kommen.

Es wird sich also im wesentlichen darum handeln, die Leistung der Nieren in bezug auf die Jodabsonderung zu prüfen, und zwar müssen zunächst folgende Fragen behandelt werden:

1. Findet die Ausscheidung des Jods nach intravenösen Injektionen in gleichmäßig ablaufender Kurve statt, oder ergeben sich Unregelmäßigkeiten? Von welchen Einflüssen sind im letzteren Falle die Schwankungen des Verlaufes abhängig?

1) Inaug.-Diss., Zürich, 1897.
2) Asher und Spiro, Ergebn. d. Physiol., 2. Jahrg., I. Abt., 1903.
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1902, Bd. 48.
4) Inaug.-Diss., Bern, 1904.
5) Inaug.-Diss., Greifswald, 1905.
6) Pflügers Arch. f. die ges. Physiol. 1919, Bd. 177.

2. Ist bei derselben Person bei wiederholten Untersuchungen unter denselben Bedingungen der Ablauf der Jodausscheidung quantitativ gleich?

3. Ist bei verschiedenen Personen bei Zufuhr von gleichen bzw. äquivalenten Jodmengen der Ablauf der Jodausscheidung quantitativ gleich?

Die Untersuchungen, die ich zur Beantwortung dieser Frage unternahm, wurden teils an Gesunden angestellt, teils an solchen Insassen der Klinik, die an belanglosen Erkrankungen, besonders an Hautaffektionen, litten und — während der Zeit der Joduntersuchungen wenigstens — innerlich sonst keine Medikamente bekamen. Die intravenösen Einspritzungen wurden morgens zwischen 8 und 9 Uhr gemacht, nachdem die Versuchspersonen vorher die Blase entleert hatten. Als Injektionsflüssigkeit diente eine 2,3 %ige (isotonische) Jodnatriumlösung, die durch Kochen mit Rückflußkühler sorgfältig sterilisiert worden war. Davon wurden genau 20 ccm in die Vene eingespritzt. Diese Menge enthält 390 mg Jod, was der üblichen Dosis von 0,5 g Jodkalium entspricht. Die Injektionen wurden in der Regel gut vertragen; gelegentlich trat ein leichter Schnupfen auf; nur in vereinzelten Fällen kam es zu einer geringen, rasch vorübergehenden Temperatursteigerung bis zu 38°. Ob es sich dabei um das sogenannte »Jodfieber« gehandelt hat oder um einen »Wasserfehler« bleibt dahingestellt. Nach der Injektion mußten die Versuchspersonen in regelmäßigen Abständen von einer Stunde die Blase vollständig entleeren. Die Lebensweise war die in der Klinik übliche. (Nach dem Wecken um 6 Uhr früh wird um 6½ Uhr das erste, um 9 Uhr das zweite Frühstück ausgeteilt; gegen 12 Uhr wird das Mittagessen, gegen 2 Uhr Kaffeersatz mit Semmel, gegen 5 Uhr das Abendessen gereicht.) Die Wiederholung der Einspritzung erfolgte nach einigen Tagen, frühestens nach 48 Stunden, nachdem ich mich vorher davon überzeugt hatte, daß der Harn jodfrei geworden war.

Die Jodbestimmungen wurden nach der kolorimetrischen Methode von Autenrieth und Funk[1]) angestellt. Nach Angabe der Autoren ist dabei in den meisten Fällen eine Veraschung des Harns überflüssig, allerdings muß dann mit kleinen Verlusten an Jod gerechnet werden, die durch das Jodbindungsvermögen gewisser Harnbestandteile bedingt sind. Bei den für uns in Betracht kommenden Konzentrationen macht das einen Fehler von wenigen Prozenten aus. Ich habe eine 95 mg Jod entsprechende Jodnatriummenge teils mit Wasser, teils mit verschiedenen Harnen auf 500 ccm aufgefüllt. Bei der Jodbestimmung bekam ich dabei Unterschiede von 1—2 Teilstrichen des Kolorimeters. Das würde einem Verlust von höchstens 4 mg entsprechen und deckt sich mit den Versuchsergebnissen von Wesenberg[2]), der für 100 ccm Harn unter ähnlichen Bedingungen ein Jodbindungsvermögen von durchschnittlich 0,5 mg fand. Ein konzentrierter Harn bindet mehr Jod als ein verdünnter, doch wird dabei — Gleichmäßigkeit der Jodausscheidung vorausgesetzt — auch der prozentuale Jodgehalt entsprechend höher sein, so daß der Fehler gleich bleibt. Bei der

1) Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 50.

2) Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1906, Bd. 3.

Methode müssen noch eine Reihe von Vorsichtsmaßregeln beachtet werden, besonders muß ein Überschuß von Natriumnitrit vermieden werden, namentlich bei sonnigem Wetter.

Die Kurven 1—4 geben eine Übersicht über die bei vier Personen gewonnenen Ergebnisse. Die bei den verschiedenen Versuchen an derselben Person unter gleichen Bedingungen gefundenen Werte sind jedesmal in einer Kurve übereinandergezeichnet.

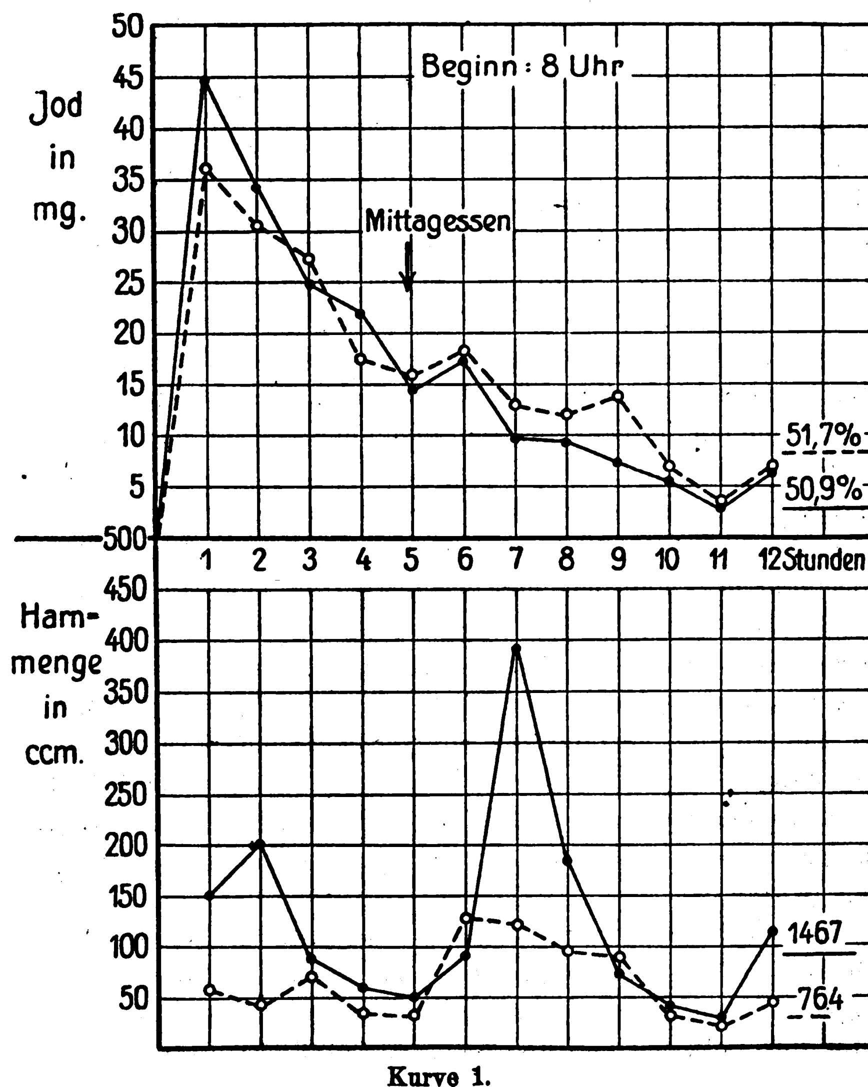
Bei einem Teil der Versuche finden wir einen gleichmäßigen Ablauf der Jodausscheidung, wie er auch von Anten[1]) festgestellt worden war (Kurve 1 und die ausgezogenen Linien der Kurven 2 und 4), bei anderen dagegen zeigen sich auffallende Schwankungen in den stündlich ausgeschiedenen Jodmengen, wie sie auch schon Studeni[2]) und später Witt[3]) bei Versuchen an sich selbst beobachtet hatten. Es fragt sich, wie diese Unterschiede zustande kommen?

Heffter[4]) hat bereits darauf hingewiesen, daß eine Abhängigkeit der Jodausscheidung von der Harnflut nicht besteht oder wenigstens nicht zu bestehen braucht. Durch reichliche Zufuhr von Berner Bier im Verlaufe eines Jodausscheidungsversuches wurde trotz erheblich gesteigerter Diurese der gleichmäßige Abfall der Jodkurve nicht beeinflußt. Ahnliche Verhältnisse finden sich auch bei einem Teil meiner Untersuchungen. Man beachte besonders die ausgezogene Linie in Kurve 2. Der betreffende Kranke hatte am Versuchstag heimlich viel Bier getrunken. Die Kurve der stündlich abgesonderten Harnmengen zeigte demgemäß sehr große Schwankungen. Ein nennenswerter Einfluß der gesteigerten Diurese auf den Verlauf der Jodausscheidung ist jedoch nicht nachweisbar. Das gleiche Bild finden wir auch in den Kurven 1 und 4. In anderen Fällen ist dagegen ein Parallelgehen der Jodkurve mit der der Harnmenge nicht zu verkennen (Kurve 3).

Nun haben Heffters Schüler nachgewiesen, daß manche diuretisch wirkenden Stoffe zugleich auch die Jodausfuhr zu steigern vermögen. Nach Anten[5]) ist das z. B. beim Kochsalz und beim Salpeter der Fall, nach Jenny[6]) ferner bei Emser Salz, bei Pilsener Bier und bei Agurin, während dem Natriumbikarbonat (nach Anten) diese Wirkung nicht zukommt. Auch Coffeininjektionen haben, wie

1) a. a. O.
2) a. a. O.
3) a. a. O.
4) a. a. O.
5) a. a. O.
6) a. a. O.

aus Tierversuchen von Frey[1]) hervorgeht, eine Vermehrung der Jodausscheidung zur Folge. Besondere Beachtung verdient die Feststellung Jennys, daß zwar das Pilsener Bier einen deutlichen Einfluß auf die Jodausfuhr hat, nicht aber das Berner Bier, daß also die Flüssigkeitsmenge offenbar keine Rolle spielt, sondern daß das



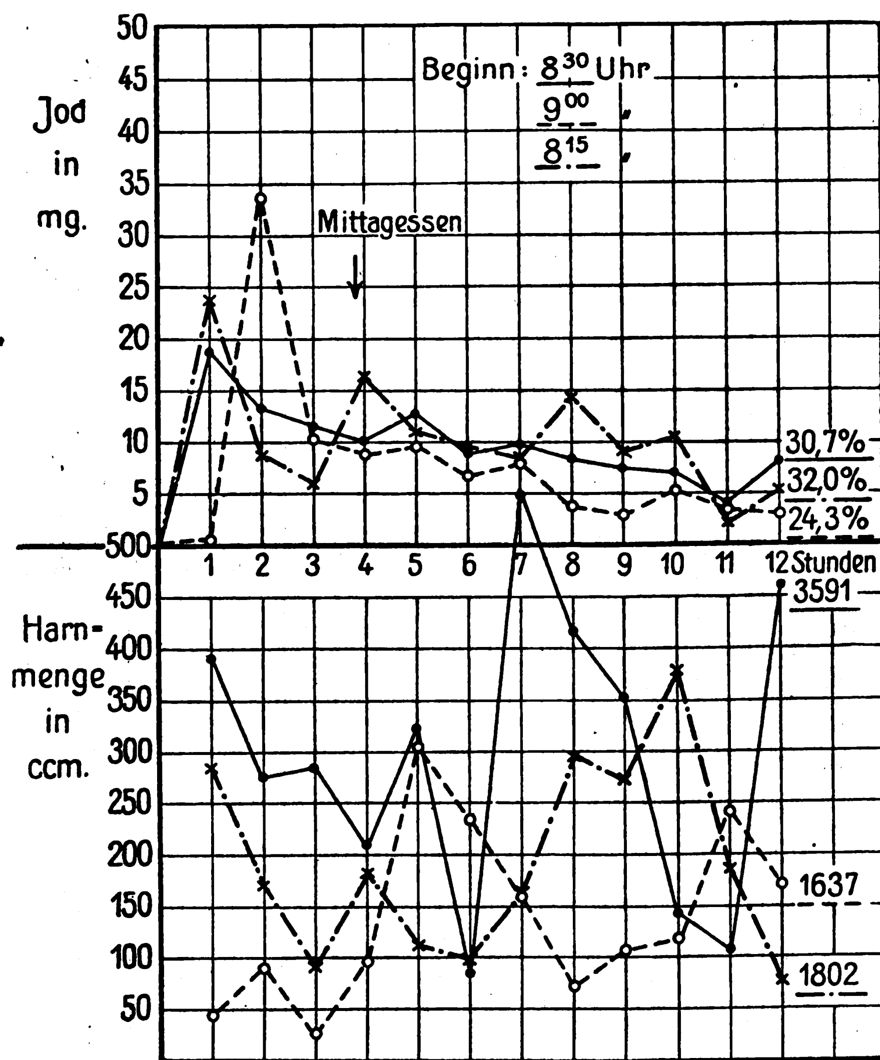
Kurve 1.

Pilsener Bier einen Stoff enthält, der in besonderer Weise auf die Niere wirkt.

Wir begegnen somit der auffallenden Tatsache, daß das Jod in manchen Fällen an einer Steigerung der Harnsekretion teilnimmt, in anderen Fällen dagegen nicht. Es fragt sich wie das zu erklären ist?

1) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1911, Bd. 139.

Frey[1]) hat gezeigt, daß das Jod in der Niere zum kleineren Teil durch Filtrationskräfte mit dem sogenannten »provisorischen Harn« in den Glomerulis, in der Hauptsache aber durch eine aktive Sekretion in den gewundenen Kanälchen ausgeschieden wird. Sehen wir uns nun die Stoffe an, die eine Steigerung der Jodausscheidung



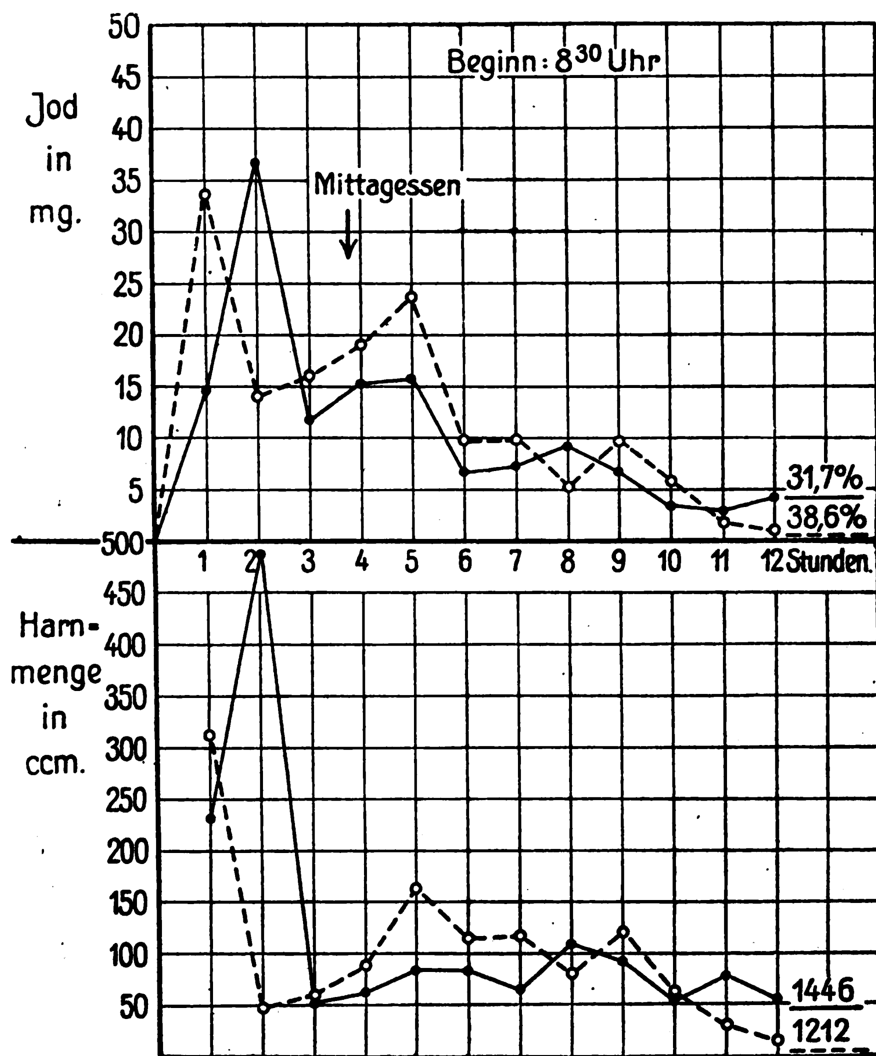
Kurve 2.

machen, so fällt auf, daß es nur Substanzen sind, die durch Erweiterung der Glomerulusgefäße im Sinne von Frey[2]) eine Vermehrung des provisorischen Harns hervorzurufen vermögen. Eine reine

1) a. a. O.

2) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1906, Bd. 112 und 115.

Wasserdiurese, die nach Frey eine Kanälchendiurese ist, und bei der die Menge des provisorischen Harns unverändert bleibt, geht ohne eine Steigerung der Jodausfuhr einher. Aus diesen Tatsachen läßt sich, wie ich glaube, der Schluß ziehen, daß nur die (mehr passive) Jodausscheidung in den Glomerulis, nicht aber die Jodsekretion in



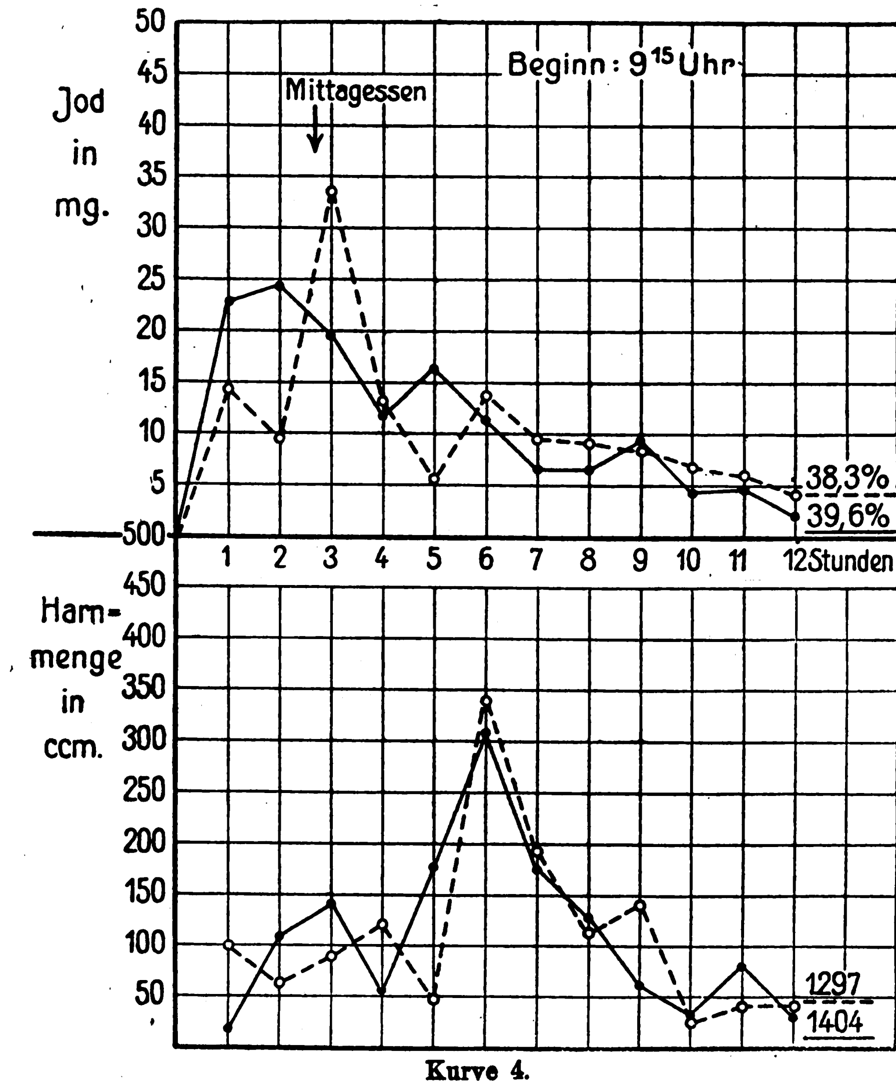
Kurve 3.

den gewundenen Kanälchen, diuretisch wirkenden Einflüssen unmittelbar unterliegt.

Witt[1]) konnte zeigen, daß bei Schwankungen in der Jodausscheidung zum Teil offenbar die Nahrungsaufnahme eine Rolle spielt.

1) a. a. O.

Auch aus unseren Kurven ergibt sich, daß in manchen Fällen nach dem Mittagessen die Jodausfuhr vermehrt war. Selbst die gleichmäßig ablaufenden Jodkurven (Kurve 1) zeigen geringe, aber deutliche Erhebungen, die jedesmal in die Stunde nach dem Mittagessen fallen. Dieser mehr oder weniger ausgesprochene Einfluß der Mahl-



Kurve 4.

zeiten ist wohl bedingt durch den wechselnden Gehalt der Nahrung an solchen Stoffen, die, wie wir sahen, neben der Diurese zugleich auch die Jodausfuhr anzuregen vermögen.

Rosemann[1]) konnte nachweisen, daß die Stickstoffausscheidung durch die Nieren regelmäßig morgens in der 3.—4. Stunde nach dem

1) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1896, Bd. 65.

Erwachen eine Steigerung erfährt. Ähnliche Verhältnisse fand **Witt**[1]) auch beim Jod. Die Gesamtheit der Umstände, die den Zustand des Wachseins von dem des Schlafs unterscheiden, soll nach **Rosemann** für diese Anregung der Nierentätigkeit maßgebend sein.

Nach diesen Ausführungen werden uns die beobachteten Schwankungen in der Jodausscheidung bis zu einem gewissen Grade verständlich. Sie können in Ungleichmäßigkeiten in der Tätigkeit der Nieren ihre Erklärung finden. Welcher Faktor dabei im Einzelfalle ausschlaggebend gewesen ist, läßt sich allerdings nachträglich schwer entscheiden. Vielleicht übt auch das intravenös injizierte Jodnatrium selbst einen Reiz auf die Niere aus, der je nach der Art der Verteilung im Blut verschieden ausfallen könnte.

Daneben verdient jedoch noch eine andere Möglichkeit in Erwägung gezogen zu werden. Es wäre denkbar, daß es sich manchmal gar nicht um Schwankungen in der Nierensekretion gehandelt hat, sondern daß die beobachteten Unregelmäßigkeiten nur auf Unzulänglichkeiten der Versuchsanordnung zurückzuführen sind. Diese setzt nämlich voraus, daß in Abständen von genau einer Stunde die Blase quantitativ entleert wird. Offenbar sind aber manche Menschen dazu nicht imstande. Fehler in dieser Hinsicht machen jedoch, namentlich in den ersten Stunden nach der Jodzufuhr, sehr viel aus. Vielleicht spielen gerade bei den großen Unregelmäßigkeiten im Anfang der Kurven derartige Verhältnisse eine Rolle. Dafür scheint mir der Umstand zu sprechen, daß in den Versuchen, die ich an mir selbst anstellte (Kurve 1), solche Schwankungen nicht beobachtet wurden.

Auffallend ist ferner — und das leitet uns zu der zweiten der oben aufgeworfenen Fragen über —, daß bei wiederholten, an derselben Person ausgeführten Versuchen trotz erheblicher Unregelmäßigkeit der Kurven doch die in gleichen Zeiten ausgeschiedenen Jodmengen durchschnittlich dieselben sind. Besonders auch die großen Schwankungen gleichen sich schnell wieder aus.

Die Gesamtausscheidung in 12 Stunden ist zwar bei den einzelnen Personen verschieden, die entsprechenden Zahlen, ausgedrückt in Prozenten des eingeführten Jods, sind am Schluß der Kurven vermerkt. Sie liegen zwischen etwa 30 und 50 %. Bei den Versuchen an derselben Person aber sind die gefundenen Werte annähernd gleich. Nur ein Versuch der Kurve 2 fällt aus der Reihe heraus. Das deckt sich mit den Angaben von **Heffter**[2]) und seinen Schülern und steht

1) a. a. O.

2) Therapeut. Monatshefte, April 1910.

im Gegensatz zu den Ergebnissen von Marie Haupt[1]), die, allerdings nur unter Zugrundelegung der 24 stündigen Harnmenge, auch bei demselben Individuum große Unterschiede in der Jodausscheidung fand.

Die in den ersten 3 Stunden nach der Injektion ausgeschiedenen Jodmengen sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Auch hier stimmen die Zahlen einigermaßen überein.

Tabelle 1.

Ausscheidung in den ersten 3 Stunden nach intravenöser Injektion von 390 mg Jod (als JNa). (Nach Zahlen der Kurven 1—4.)

Name der Versuchsperson	Geschlecht	Alter	Körpergewicht in kg	Jod in mg Harnmenge in ccm		
				I. Injektion	II. Injektion	III. Injektion
1. Co.	♂	31	65	103,8 436	93,6 171	— —
2. Zu.	♂	49	72	42,6 949	43,8 160	38,7 545
3. Sta.	♂	57	59	62,9 770	63,9 417	— —
4. Schü.	♀	16	55	67,3 268	57,2 251	— —

Bei Resorptionsversuchen kommt es nun gerade auf die Ausscheidungsverhältnisse in den ersten Stunden besonders an, und zwar wäre es für klinische Zwecke wertvoll, wenn man schon durch eine einmalige Untersuchung des in einem bestimmten Zeitraum nach der Injektion abgesonderten Harns hinreichende Vergleichszahlen bekommen könnte. Das hätte verschiedene Vorteile. Ein Kranker wird leichter seine Blase quantitativ entleeren können, wenn er nur einmal eine verhältnismäßig große, in mehreren Stunden angesammelte Harnmenge lassen soll, als wenn er alle Stunden zum Urinieren angehalten wird. Auch läßt sich die Innehaltung des genauen Zeitpunktes dann besser überwachen.

Ein Zeitraum von 3 Stunden erscheint mir für Resorptionsversuche mit Jodsalzen am günstigsten. In dieser Zeit können sich, wie meine Kurven zeigen, etwaige Schwankungen in der Nierensekretion ausgeglichen haben. Andererseits hat ein längeres Zuwarten

1) Inaug.-Diss., Zürich, 1913.

keinen Sinn. Wie Buchholtz[1]) in Tierversuchen zeigen konnte, erreicht nämlich auch bei langsamer Resorption des Jods der Jodspiegel im Blut nach 3 Stunden bereits seinen Gipfel, und zwar auch ohne daß die Resorption schon beendet sein müßte. Bei Unterschieden in der Resorptionsgeschwindigkeit müssen wir demgemäß auch bei der Jodausscheidung im Harn bereits in den ersten 3 Stunden die größten Ausschläge bekommen.

Aus den besprochenen Erwägungen heraus, habe ich bei den weiteren Untersuchungen nur noch einmal, nämlich 3 Stunden nach der Injektion, die ausgeschiedene Jodmenge bestimmt. Auch wurde in der Folge besonderer Wert darauf gelegt, daß die verschiedenen Faktoren, die, wie oben auseinandergesetzt, die Jodausscheidung zu beeinflussen vermögen, entweder ausgeschaltet oder doch in den Parallelversuchen an derselben Person möglichst gleichmäßig gestaltet wurden.

Die Versuchspersonen mußten zunächst nüchtern bleiben. Kurz vor der Einspritzung mußten sie Urin lassen und bekamen dann, damit sie in den 3 Stunden genügend Harn bilden konnten, ein Frühstück, bestehend aus einer Semmel und 250 ccm eines dünnen Aufgusses von Teersatz. Unmittelbar danach wurde die Injektion gemacht, und zwar in den Vergleichsversuchen immer um dieselbe Zeit. Während der nächsten 3 Stunden durften die Versuchspersonen nichts essen, nichts trinken und auch nicht Harn lassen. Soweit es sich um Insassen der Klinik handelte, mußten sie das Bett hüten. Gesunde, die sich zur Verfügung gestellt hatten, gingen ihrer Beschäftigung nach. Genau 3 Stunden nach der Injektion mußte dann die Harnblase möglichst vollständig entleert werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

In einigen Versuchen stimmen die bei derselben Person gefundenen Werte recht gut überein, in der Regel fanden sich jedoch Unterschiede von etwa 10%, gelegentlich bis zu 20%, und zwar war manchmal nach der ersten, meist nach der zweiten Injektion, die Jodausscheidung größer. (Jodspeicherung in der Schilddrüse bei der ersten Injektion[2]).) Versuch 4 fällt ganz aus der Reihe heraus. Eine Abhängigkeit der Jodausfuhr von der Menge des gleichzeitig abgesonderten Harns ließ sich auch bei diesen Versuchen nicht nachweisen.

Um zu zeigen, daß die beobachteten Differenzen nicht etwa auf eine Ungenauigkeit der angewandten Jodbestimmungsmethode zurückzuführen sind, habe ich bei einem Teil der Versuche gleichzeitig Analysen nach

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 81.
2) Vgl. Kocher, Mitt. a. d. Grenzg. 1905, Bd. 14.

Tabelle 2.

Ausscheidung in den ersten 3 Stunden nach intravenöser Injektion von 390 mg Jod (als JNa). (Einmalige Harnentleerung 3 Stunden nach der Injektion.)

Name der Versuchsperson	Geschlecht	Alter	Körpergewicht in kg	Jod in mg Harnmenge in ccm I. Injektion	Jod in mg Harnmenge in ccm II. Injektion
1. Wei.	♂	51	61	87,3 443	81,6 722
2. Ka.	♂	17	49	104,0 206	99,8 215
3. Be.	♂	27	67	72,4 286	83,4 472
4. Wi.	♂	40	—	73,9 582	35,2 597
5. Ra.	♀	22	—	102,8 967	114,7 148
6. Ko.	♂	43	59	119,2 182	122,5 162
7. Zi. I	♂	23	61	96,0 500	108,1 446
8. We.	♂	30	73	90,0 200	81,3 465
9. Ca.	♂	34	—	86,0 230	91,1 335
10. Scho.	♂	28	70	86,6 444	95,2 428
11. Zi. II	♂	53	59	80,6 790	102,5 380
12. Mei.	♂	38	64	100,0 308	114,0 500
13. Me.	♂	31	64	103,0 (104,9) 160	85,0 (85,1) 84
14. La.	♂	26	66	77,0 (74,4) 94	85,0 (86,5) 160
15. Pa.	♂	38	73	86,0 (89,6) 368	95,0 (98,0) 795

dem sehr genauen, aber etwas umständlichen Verfahren von Blum und Grützner[1]) ausgeführt. (Titrimetrische Bestimmung nach Veraschen des Harns mit Hunterschem Gemisch.) Die dabei gefundenen Werte sind in der Tabelle in Klammern zugesetzt.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 85.

Bei verschiedenen Personen sind, wie auch schon Tabelle 1 zeigte, die Unterschiede in der Jodausscheidung nach Zufuhr gleicher Mengen recht beträchtlich; die Zahlen schwanken zwischen 122,5 mg (Tabelle 2 Nr. 6) und 38,7 mg (Tabelle 1, Nr. 2). In der Mehrzahl der Fälle betrug die in 3 Stunden ausgeschiedene Jodmenge etwa 90 mg. Der höchste Wert, den ich überhaupt nach intravenöser Einspritzung von 20 ccm Jodnatriumlösung beobachtete, betrug 176 mg. Er fand sich bei einem Knaben mit Pleuritis exsudativa. Ein älterer Mann mit Diabetes insipidus schied dagegen von den injizierten 390 mg Jod in 3 Stunden nur 2 mg im Harn wieder aus.

Nun wird man bei verschiedenen Personen eine völlige Übereinstimmung der Jodausscheidung auch nach Zufuhr derselben Menge von vornherein nicht erwarten. Wir wissen ja, daß sich die Jodsalze auf die gesamte frei verfügbare Flüssigkeit des Körpers verteilen. Bei reichlichem Flüssigkeitsgehalt wird der Jodspiegel im Blut niedriger und damit auch wohl die Jodausscheidung geringer sein, als wenn nur wenig Flüssigkeit vorhanden ist. Einen — freilich nur groben — Anhaltspunkt für die Menge der frei verfügbaren Flüssigkeit eines Menschen bietet uns das Körpergewicht. Es fragt sich, ob wir aus unseren Zahlen bestimmte Beziehungen zwischen der Größe der Jodausscheidung und dem Körpergewicht herauslesen können. Das trifft nicht zu. Auch bei gleichem Körpergewicht sind die Werte ganz verschieden und umgekehrt. (Man vergleiche z. B. Nr. 6 der Tabelle 2 mit Nr. 3 der Tabelle 1.)

Die Verteilung der Jodsalze auf eine mehr oder weniger große Menge Körperflüssigkeit kann also nicht — oder wenigstens nicht allein — die Unterschiede in der Jodausscheidung bei verschiedenen Menschen bedingen, vielmehr spielen dabei wahrscheinlich individuelle Verschiedenheiten in der Leistungsfähigkeit der Nieren die Hauptrolle.

Um einen genaueren Einblick in die Verhältnisse zu bekommen, habe ich in einigen Versuchen neben der Ausscheidung im Harn auch den Jodspiegel im Blutserum bestimmt. Da natürlich den Versuchspersonen nur verhältnismäßig wenig (bis 50 ccm) Blut entnommen werden konnte, mußte, um genügende Ausschläge zu bekommen, die zugeführte Jodmenge verdoppelt werden. (Die Mikrojodbestimmung im Blut von Buchholtz[1]) war mir damals noch nicht bekannt.) Nun erschien, da schon bei der üblichen Dosis von 20 ccm Jodnatriumlösung gelegentlich Temperatursteigerung vorgekommen war, die intravenöse Injektion von 40 ccm etwas gewagt. Ich habe daher bei

1) a. a. O.

diesen Versuchen das Jod früh nüchtern per os gegeben. Freilich werden dadurch die Verhältnisse wieder verwickelter, da die Resorption der Jodsalze vom Magen-Darmkanal aus, wie später noch genauer ausgeführt wird, ungleichmäßig erfolgen kann. Immerhin geben die Versuche auf die uns beschäftigenden Fragen hinreichend Antwort.

Die Ausscheidung des Jods im Harn wurde bei diesen Versuchen anfänglich wieder nur nach 3 Stunden bestimmt, später wurde aber der Harn der beiden ersten Stunden und der der 3. Stunde getrennt untersucht. Die Blutentnahme erfolgte erst am Schluß, um nicht durch den Aderlaß die Nierentätigkeit zu beeinflussen.

Für die Jodanalyse im Blutserum wurde das Verfahren von Blum und Grützner[1]) benutzt, und zwar in folgender Modifikation: Eiweißfällung mit Azeton, Veraschung mit Hunterschem Gemisch, Oxydation der Jodite zu Jodaten mit der Kaliumpermanganatmethode, Titration. Auf Doppelanalysen mußte — abgesehen von einem Versuche — verzichtet werden; doch gibt das Verfahren, wie ich mich überzeugen konnte, genaue Werte. Statt 0,975 mg fand ich in 20 ccm Pleuraexsudat 1,03 mg, in je 10 ccm Blut 0,98 mg und 1,04 mg wieder.

Die Ergebnisse in dieser Untersuchungsreihe sind in Tabelle 3 niedergelegt.

Betrachten wir zunächst die Beziehungen zwischen Jodspiegel im Blut und Körpergewicht. Buchholtz[2]) konnte nachweisen, daß bei Tieren einige Stunden nach der Jodzufuhr das Blut etwa $2^1/_2$ (genau 2,4) mal so viel Jod enthält, wie zu erwarten wäre, wenn das gesamte im Körper vorhandene Jod sich gleichmäßig auf den ganzen Organismus verteilt hätte. In Spalte 7 der Tabelle 3 habe ich aus meinen Zahlen entsprechende Werte für das Blutserum berechnet. Als Gesamtmenge des im Körper vorhandenen Jods wurde dabei die Differenz zwischen der eingeführten und der im Harn wieder ausgeschiedenen Jodmenge in Rechnung gestellt; die Resorption aus dem Magen-Darmkanal wurde also als praktisch beendet angesehen. Die so gefundenen Werte für das Blutserum liegen höher als die Buchholtzsche Zahl. Das war zu erwarten, da, wie schon Buchholtz selbst zeigen konnte, der prozentuale Jodgehalt der Blutkörperchen niedriger ist als der des Serums. Nach Zusatz einer bestimmten Menge Jod zu defibriniertem Blut fand ich in 10 ccm Blut 1,0 mg Jod, in 10 ccm Serum 1,2 mg. Der Jodgehalt des Blutes

1) a. a. O.
2) a. a. O.

Tabelle 3.

Beziehungen zwischen Jodspiegel im Blutserum und Körpergewicht bei Zuführung gleicher Mengen durch den Mund (780 mg Jod als JNa). Beziehungen zwischen Jodausscheidung im Harn und Jodgehalt des Blutserums.

Name der Versuchsperson	Geschlecht	Alter	Körpergröße in m	Körpergewicht in kg	Jodgehalt von 100 ccm Blutserum in mg	Verteilungsfaktor berechnet für		Jodausscheidung im Harn in mg	
						Blutserum	Blut	in 3 Stunden	in der 3. Stunde
1. Ko.	♀	25	1,60	74	2,2	2,7	2,3	183,0	96,1
2. Ha.	♂	55	1,70	74	2,4	2,9	2,4	165,9 (176,3[1])	41,4 (51,8[1])
3. Mi.	♂	26	1,78	69½	2,4	3,0	2,5	231,0	71,0
4. Schn.	♂	30	1,70	61½	2,2	2,4	2,0	225,5	—
5. Br.	♂	18	1,72	58	2,8[2]	2,3	1,9	89,1	—
6. Ri.	♂	52	1,67	56	3,5	3,0	2,5	123,0	55,0
7. Schr.	♂	Mitte 20	1,60	53½	3,4	3,0	2,5	179,5	—
8. Dü.	♀	20	1,50	51½	2,9	3,0	2,5	274,5	62,0
9. Schr.	♀	53	1,56	48	3,8	2,6	2,2	76,3	—
10. Schm.	♂	18	1,50	45½	3,4	2,3	1,9	98,6	35,1
11. Ba.	♀	18	1,46	41½	7,0	4,4	3,6	136,5	—

verhielt sich also zu dem des Serums wie 5 : 6[3]). Unter Zugrundelegung dieses Verhältnisses habe ich die Zahlen der Spalte 7 dann für (defibriniertes) Gesamtblut umgerechnet. Die berechneten Werte stimmen mit der Buchholtzschen Zahl recht gut überein (Spalte 8). Wo (wie bei Nr. 5 und 10) die Werte niedriger liegen, kann es sich um unvollständige Resorption des Jods aus dem Magen-Darmkanal gehandelt haben, zumal in denselben Versuchen auch im Harn verhältnismäßig wenig Jod ausgeschieden wurde. Versuch 11 fällt ganz aus der Reihe heraus (Analysenfehler?).

Welches Verhältnis besteht nun zwischen der Jodausscheidung im Harn und dem Jodspiegel im Blute? Aus den Zahlen der Tabelle 3 lassen sich Schlüsse in dieser Hinsicht nur mit Vorbehalt ziehen.

1) Die Versuchsperson konnte erst nach 3 Stunden 15 Minuten die zweite Harnportion lassen. Der gefundene Wert 51,8 mg wurde entsprechend reduziert.

2) Berechneter Wert. Analysiert wurde das Gesamtblut.

3) Das Blutkörperchenvolum, bestimmt nach dem Verfahren von Bence (Zentralbl. f. Physiol. 1905, Bd. 19), betrug dabei 34,5%. Daraus berechnet sich, daß das Zellvolum der roten Blutkörperchen nur zu 51,7% aus einer echten Lösung bestehen kann, ein Befund, der mit den Ergebnissen von Siebeck (Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 85) gut übereinstimmt.

Jedenfalls ist es nicht angängig, die nach Zufuhr durch den Mund im Verlauf von 3 Stunden ausgeschiedene Jodmenge zu dem nur einmal am Schluß des Versuches bestimmten Jodgehalt des Blutserums in Beziehung zu setzen. Bei der wechselnden Resorptionsgeschwindigkeit des Jods aus dem Magen-Darmkanal wissen wir ja nicht, ob der nach der 3. Stunde bestimmte Jodspiegel eben erst erreicht worden war, oder ob die Jodkurve im Blut bereits längere Zeit den Höhepunkt überschritten hatte. Nur die Fälle sind für unsere Fragestellung beweiskräftig, bei denen in der 3. Stunde nur ein Drittel oder weniger Jod im Harn ausgeschieden wurde, als in den 3 Stunden zusammen. In diesen Fällen darf man annehmen, daß der Jodspiegel im Blut schon vor der 2. Stunde seinen Höhepunkt erreicht hatte. Die in der 3. Stunde ausgeschiedene Jodmenge kann daher hier mit dem am Schluß des Versuches festgestellten Jodgehalt des Blutes in Beziehung gebracht werden.

In den Versuchen 2, 3, 8 und wohl auch 10 der Tabelle 3 sind die geforderten Voraussetzungen erfüllt. Es zeigt sich, daß auch bei gleichem Jodspiegel im Blut die Ausscheidung im Harn ganz verschieden sein kann (Versuch 2 und 3), und daß keineswegs immer einem hohen Jodgehalt des Blutes auch eine verhältnismäßig große Jodausscheidung entspricht (Versuch 3, 8 und 10).

Wir kommen also zu dem Schluß, daß die Verteilung der Jodsalze im Körper sich gesetzmäßig vollzieht, und daß die Verschiedenheit der Jodausscheidung im Harn bei den einzelnen Personen auf individuellen Unterschieden in der Leistungsfähigkeit der Nieren beruht.

Die Vorbedingungen für die Verwendbarkeit der Jodsalze für Resorptionsversuche sind somit keineswegs in idealer Weise erfüllt. Die bei Untersuchungen an verschiedenen Personen gewonnenen Werte für die Jodausscheidung geben keinen absoluten Maßstab für die Größe der Resorption. Sie gestatten nur ein Urteil, wenn man zuvor durch intravenöse Injektion die Leistungsfähigkeit der Nieren des betreffenden Individuums festgestellt hat. Auch bei vergleichenden Versuchen an derselben Person dürfen erst Unterschiede in der Jodausscheidung von mehr als 20% auf Schwankungen in der Resorptionsgeschwindigkeit bezogen werden. Demgemäß wäre die Methode nur dann, wenn man bei solchen Versuchen wesentlich größere Ausschläge in der Jodausfuhr bekommt, als hinreichend brauchbar für unsere Zwecke anzusehen.

Das ist nun aber der Fall.

Tabelle 4.

Jodausscheidung nach Zuführung von Jodsalzen durch den Mund (zusammengestellt nach der Literatur).

Name des Autors	Name der Versuchsperson	Art der Darreichung	Art der Jodverbindung	Zugeführte Menge	Zeitraum, für den die Ausscheidung berechnet wurde, in Stunden	Versuchsnummer des betreffenden Autors Jodausscheidung in mg								
Studeni		früh nüchtern per os	JNa	1,0	3	I 165,0	II 103,1							
Anten		»	JK	0,5	3	I 42,4	IV 90,4							
Jenny		»	JK	0,5	3	I 41,8	I 37,2	III 49,0	V 48,6	VI 66,1	VII 61,0	VIII 61,0	IX 52,2	
Witt		»	JK	1,3083	4	I 157,9	II 113,2	III 171,3	IV 169,8					
Eigener Versuch	Sa.	»	JNa	0,46	3	I 74,4	II 51,0							

Schon bei Zuführung der Jodsalze durch den Mund kann bei mehrfachen an derselben Person unter anscheinend gleichen Bedingungen angestellten Versuchen die Jodausscheidung infolge wechselnder Resorptionsverhältnisse ziemlich stark schwanken. In Tabelle 4 habe ich nach der Literatur aus den Protokollen mehrerer Autoren entsprechende Zahlen zusammengestellt. Zwar waren bei den betreffenden Untersuchungen die Bedingungen vielfach geändert worden, doch erst in späteren Stunden des Versuchs. Die angeführten Werte sind daher, soweit sie sich auf dieselbe Person beziehen, durchaus miteinander vergleichbar. Ein eigener Versuch ist angefügt.

Die Werte für die Jodausscheidung zeigen teilweise befriedigende Übereinstimmung. Daneben aber bemerkt man doch Unterschiede, die erheblich größer sind als die nach wiederholten intravenösen Injektionen beobachteten. Sie betragen bis zu 50 %.

Ähnliche Verhältnisse fand ich auch bei Versuchen, bei denen ich an derselben Person die Ausscheidung des Jods nach Zufuhr durch den Mund mit der nach intravenöser Injektion verglich. Die Jodsalzlösungen wurden dabei in der Frühe bei leerem Magen genommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 aufgeführt.

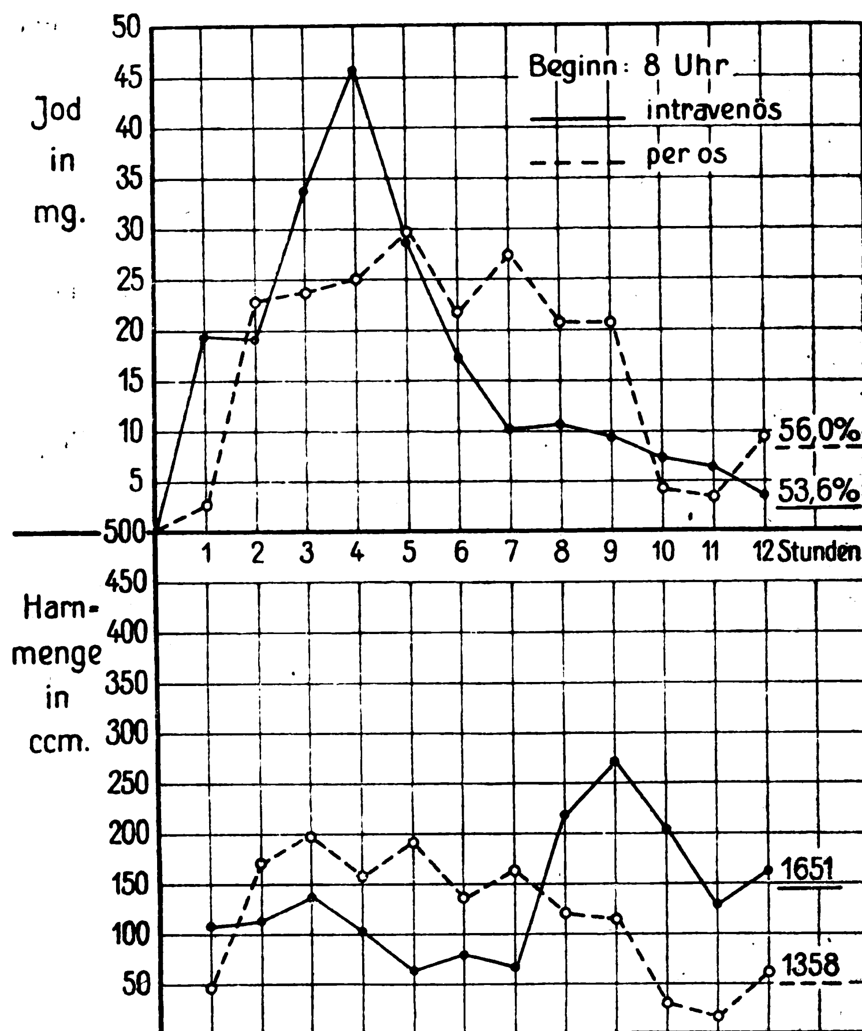
Tabelle 5.

Vergleich zwischen der Ausscheidung bei intravenöser Injektion und bei Zuführung durch den Mund. (390 mg Jod als JNa eingeführt; Ausscheidung in den ersten 3 Stunden.)

Name der Versuchsperson	Geschlecht	Alter	Körpergewicht in kg	Jod in mg / Harnmenge in ccm: intravenös I	intravenös II	per os I	per os II
1. Co. = Nr. 1 der Tabelle 1, Fall der Kurve 1	♂	31	65	103,8 436	93,6 171	93,9 364	— —
2. Schr. = Fall der Kurve 5	♂	54	61	70,0 359	— —	49,6 416	— —
3. Sta. = Nr. 3 der Tabelle 1, Fall der Kurve 3	♂	57	59	62,9 770	63,9 417	61,2 309	59,5 226
4. Ka. = Nr. 2 der Tabelle 2	♂	17	49	104,0 206	99,8 215	63,3 378	79,7 440

Wie die Tabelle zeigt, kann nach Aufnahme des Jods vom Magen-Darmkanal her die Ausscheidung im Harn ebenso schnell erfolgen wie nach Einspritzung in die Vene, des öfteren aber bleibt sie dagegen erheblich zurück.

Wie sich in einem solchen Falle von verzögerter Resorption des Jods aus dem Magen-Darmkanal der Verlauf der Jodausscheidung im einzelnen gestaltet, ist aus Kurve 5 zu ersehen. Nach 12 Stunden haben sich die anfänglichen Unterschiede wieder ausgeglichen.



Kurve 5.

Die Erklärung für das wechselnde Verhalten der Jodresorption aus dem Magen-Darmkanal ergibt sich aus Tierversuchen von Buchholtz. Dieser fand, daß der Magen, namentlich der immer gefüllte Magen des Kaninchens, nach Zufuhr von Jodsalzen noch nach 4 Stunden reichlich Jod enthält, während es im Darmkanal nicht nachgewiesen werden konnte. Buchholtz schließt daraus, daß die Jodsalze von der Magenschleimhaut schlecht, vom Dünndarm dagegen sehr gut aufgesaugt werden. Bei einem Versuche mit vorheriger Unterbindung des Pylorus war aus dem Magen

in 4 Stunden noch nicht ein Drittel der eingeführten Jodmenge resorbiert worden. Gleichartige Versuche hatte früher schon v. Mehring[1]) angestellt. Die Jodausscheidung im Harn gibt somit, wie auch v. Mehring bereits betont hat, im wesentlichen nur einen Maßstab für die Geschwindigkeit, mit der der Mageninhalt in den Darm übertritt.

Bei Untersuchungen über die Resorption von Pleuraexsudaten, die Ganter und ich anstellten, beobachteten wir ganz erhebliche Verzögerungen der Jodausscheidung. Nicht selten wurden bei voller Leistungsfähigkeit der Nieren in 3 Stunden nur wenige Milligramm Jod im Harn wiedergefunden. Eine ausführliche Veröffentlichung dieser Versuche erfolgt später.

Wir kommen somit zu dem Schluß, daß die Jodmethode trotz der besprochenen Schwächen für die von uns beabsichtigten Resorptionsversuche praktisch brauchbar ist. Nur eine Frage muß noch entschieden werden, ob nämlich die Ausscheidung im Harn der am Zuführungsort in die Blutbahn aufgenommenen Jodmenge proportional ist. Um das zu prüfen, habe ich bei zwei Personen bei Wiederholung des Versuches nur die Hälfte der üblichen Menge, also 10 ccm Lösung, eingespritzt. Zwei weitere Personen, bei denen eine rasche Resorption der Jodsalze aus dem Magen-Darmkanal festgestellt war, bekamen ansteigende Mengen per os zugeführt. Die gefundenen Werte gibt Tabelle 6 wieder.

Man sieht, daß Jodzufuhr und Jodausscheidung wenigstens annähernd parallel gehen.

Tabelle 6.

Ausscheidung nach Zuführung ansteigender Mengen von Jodnatriumlösung.

Name der Versuchsperson	Art der Darreichung	Jod in mg Harnmenge in ccm Zugeführte Menge von Jodnatriumlösung 10 ccm	20 ccm			30 ccm		40 ccm	
1. Alb.	intravenös	46,1 608	103,4 685			— —		— —	
2. He.	intravenös	49,1 540	113,0 1097			— —		— —	
3. Co.	per os	48,5 134	93,9 364			185,0 220		213,0 402	
4. Wo.	per os	42,9 780	86,5 412	57,8 129	95,1 126	152,0 290	120,0 260	167,5 125	170,0 164

1) Klin. Jahrbuch 1900, Bd. 7.

Zusammenfassung.

Bei Resorptionsversuchen mit Jodsalzen wählt man als Vergleichswert am besten die in den ersten 3 Stunden nach der Jodzufuhr im Harn ausgeschiedene Jodmenge.

Nach intravenösen Injektionen gleicher Mengen von Jodnatriumlösung werden in dieser Zeit von verschiedenen Personen infolge individueller Unterschiede in der Leistungsfähigkeit der Nieren sehr wechselnde Jodmengen ausgeschieden.

Bei derselben Person ist jedoch bei wiederholten Injektionen die Jodausscheidung in 3 Stunden bei Innehaltung bestimmter Bedingungen einigermaßen gleich. Unterschiede bis etwa 20% kommen allerdings vor. Bei Zufuhr wechselnder Jodmengen geht die Größe der Ausscheidung im Harn der eingeführten Jodmenge einigermaßen parallel.

Bei vergleichenden Resorptionsversuchen an derselben Person dürfen erst Unterschiede in der Jodausscheidung von mehr als 20% auf Schwankungen in der Resorptionsgeschwindigkeit bezogen werden.

Die bei Resorptionsversuchen an verschiedenen Personen gewonnen Werte für die Jodausscheidung geben keinen absoluten Maßstab für die Resorptionsgeschwindigkeit, sie gestatten darüber nur ein Urteil, wenn man zuvor durch intravenöse Injektionen die Leistungsfähigkeit der Nieren der betreffenden Individuen festgestellt hat.

VII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Über das Vasomotorenzentrum des Kaltblüters.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst-Liechtenstein-Spende.)

Von

Richard Kolm und Ernst P. Pick.

(Mit 10 Tabellen im Text.)

Im folgenden berichten wir über eine Methode zum Studium der pharmakologischen Beeinflussung der Gefäßzentren am Frosch. Sie besteht darin, daß am kurarisierten Tier das Gefäßgebiet der unteren Extremitäten nach Art des Läwen-Trendelenburgschen Präparates isoliert durchströmt wird, während eine in den zentralen Teil der Abdominalvene eingeführte Kanüle gestattet, bei schlagendem Herzen Pharmaka in den »oberen« Kreislauf zu bringen; der letztere umfaßt neben den oberen Extremitäten hauptsächlich Gehirn und Rückenmark. Die beiden Gefäßgebiete sind auf diese Weise voneinander vollständig getrennt. Der nervöse Zusammenhang mit dem zentralen Nervensystem ist dagegen vollständig intakt. Es war von vornherein zu erwarten, daß jedwede Beeinflussung der vasomotorischen Zentren im Gehirn und Rückenmark eine Änderung des Gefäßlumens auch im unteren Kreislauf zur Folge habe. Wir hofften, auf diese Weise ein Präparat zu gewinnen, welches gestattet, die Frage des zentralen Angriffspunktes gewisser Gefäßmittel direkt zu beantworten, ein Problem, welches sich am Warmblüter infolge der zahlreichen Anastomosen zwischen den Gefäßbezirken des Zentralnervensystems und der Peripherie nur indirekt lösen läßt.

Es wurde von uns zunächst untersucht, ob sich neben der peripheren auch eine zentrale Vasomotorenwirkung des Adrenalins zeigen lasse, da manche seiner Wirkungen, wie z. B. die von Lussana beschriebene, auf gewisse Reflexbewegungen, ferner die Temperatursteigerung auf eine Mitbeeinflussung zentraler Apparate hinweist.

Als indessen unsere Versuche, eine zentrale Vasomotorenwirkung des Adrenalins nachzuweisen, erfolglos blieben, wandten wir das Hauptaugenmerk der Untersuchung gewisser Krampfgifte an unseren Präparaten zu, welche am Warmblüter zweifellos die Vasomotorenzentren mächtig erregen, wie z. B. das Strychnin und Pikrotoxin (Luchsinger) oder andere zentral wirksame Stoffe, wie β-Tetrahydronaphthylamin und Kokain. Denn bei dem innigen Zusammenhange zwischen Vasomotorenzentren und Temperaturregulierungsvermögen des Warmblüters liegt die Möglichkeit vor, daß die Vasomotorenzentren des Kaltblüters trotz gewisser Übereinstimmungen im Aufbau des Zentralnervensystems auf chemische Reize weniger anspruchsfähig sind. In der Tat existieren Untersuchungen, welche an dem Vorhandensein eines Vasomotorenzentrums in der Medulla oblongata beim Frosche Zweifel aufkommen lassen. So haben Bikeles und Zbyszewski bei Reizung der Oblongatagegend durch Wechselströme nur an den Gefäßen der Schwimmhaut, nicht aber an den Mesenterialgefäßen eine Verengerung beobachtet.

Kurz vor Abschluß unserer Versuche erschien eine Arbeit von A. K. E. Schmidt aus dem Heidelberger pharmakologischen Institute, in welcher ein dem unserigen ähnliches Präparat beschrieben wird, nur mit dem Unterschiede, daß die Pharmaka nicht bei schlagendem Herzen in den Kreislauf gelangen, sondern von einer in den Truncus arteriosus eingebundenen Kanüle aus das Zentralnervensystem kontinuierlich durchströmen. Es zeigte sich, daß Körper der Puringruppe, die hierbei untersucht wurden, eine zentrale vasomotorische Wirkung ausübten, wie dies auch Golowinski mittels der Durchströmungsmethode Jacobjs indirekt nachgewiesen hat.

A. Methodik.

Der mit schwacher Kurarelösung gelähmte Frosch wurde in Rückenlage fixiert und die Bauchdecken durch einen senkrecht auf die Abdominalvene geführten Schnitt durchtrennt; der obere Lappen der Bauchdecken wurde kranialwärts geklappt, die mit Hahn versehene Injektionskanüle in den proximalen Teil der Bauchvene möglichst weit herzwärts vorgeschoben und mit einer Ligatur fixiert; hierauf wurde der Bauchdeckenlappen in seine ursprüngliche Lage gebracht. Nun folgte die Präparation nach der Läwen-Trendelenburgschen Methode, nur mit dem Unterschiede, daß das Zentralnervensystem völlig intakt blieb. In einigen Versuchen wählten wir an Stelle der Hautmuskelgefäße der unteren Extremitäten als Durchströmungsbezirk das Splanchnikusgefäßgebiet, welches nach der von Fröhlich angewandten Methode präpariert wurde, wiederum mit dem Unterschiede, daß das Zentralnervensystem geschont wurde. Die zur Injektion der zu prüfenden Lösungen dienende Kanüle wurde in diesen Fällen in

den absteigenden Ast des rechten Aortenbogens herzwärts eingebunden. Alle Versuche wurden an mittelgroßen Eskulenten im Sommer und Herbst durchgeführt. Um dem Einwand zu begegnen, daß Kurare einen die zentrale Vasomotorenwirkung hemmenden Einfluß ausüben könnte, wurde in einer Reihe von Versuchen von der Kurarisierung Abstand genommen und der Frosch nur durch Reißnägel an den vier Extremitäten auf seiner Unterlage fixiert.

Die Kontrolle für die gelungene Trennung der beiden Gefäßbezirke und die richtige Lage der Injektionskanüle wurde stets am Ende des Versuches durch Injektion von Fluoreszein in letztere geprüft.

Hervorzuheben ist insbesondere, daß die Verringerung der Tropfenzahl nur dann als Folge einer tatsächlich durch die eingebrachten Pharmaka hervorgerufenen Vasokonstriktion aufgefaßt werden kann, wenn sie neben ihrem regelmäßigen Auftreten eine gewisse Größe übersteigt; kleinere Schwankungen der Tropfenzahl sind für die Beurteilung des zu prüfenden Mittels ohne Bedeutung, da erfahrungsgemäß kleinere Schwankungen bis zu 10 und sogar bis zu 20% auch ohne Giftwirkung spontan eintreten können.

B. Versuche.

I. Versuche mit Strychnin.

a) Reaktion der Gefäße der unteren Extremitäten bei Injektion des Giftes in den oberen Kreislauf.

Versuch 1.

23. VIII. 1919. Rana esculenta, 0,5 ccm einer 1%igen Kurarelösung subkutan injiziert; nach eingetretener leichter Kurarewirkung Anfertigung des Präparates.

Zeit	Tropfenzahl in der Minute	Anmerkung
12^h 30′	134	—
12^h 32′	136	—
12^h 35′	134	—
12^h 36′	—	Injektion von 1 ccm Strychnin hydrochlor. 1‰ in den oberen Kreislauf
12^h 37′	130	—
12^h 38′	138	Allgemeine Krämpfe
12^h 40′	140	—
12^h 41′	138	—
12^h 45′	128	—
12^h 48′	120	—
12^h 53′	120	0,2 ccm Tonogen peripher in den Schlauch
12^h 56′	3	—

Versuch 2.

17. XII. 1919. **Rana esculenta, kurarisiert und Anfertigung des Präparates wie bei Versuch 1.**

Zeit	Tropfenzahl in der Minute	Anmerkung
6^h 17′	38	—
6^h 18′	36	—
6^h 19′	36	—
6^h 20′	36	Injektion von 0,5 ccm Strychnin hydrochlor. 1‰ in den oberen Kreislauf
6^h 21′	36	—
6^h 22′	36	—
.	.	Starke tonische Krämpfe, während derselben Stoppen des Abflusses
6^h 26′	24	—
6^h 27′	30	—
6^h 29′	32	—
6^h 30′	36	—
6^h 31′	38	Injektion von 0,5 ccm Strychnin hydrochlor. 1‰ in den oberen Kreislauf
6^h 32′	40	—
6^h 33′	40	—
6^h 34′	42	Tonische Krämpfe
6^h 36′	40	—

Versuch 3.

18. XII. 1919. **Rana esculenta, kurarisiert; Präparat wie früher.**

Zeit	Tropfenzahl in der Minute	Anmerkung
12^h 20′	90	—
12^h 20′	90	—
12^h 23′	92	—
12^h 24′	94	—
12^h 25′	94	—
12^h 26′	—	Injektion von 0,5 ccm Strychnin hydrochlor. 1‰ in den oberen Kreislauf
12^h 27′	96	Schwache Krämpfe
12^h 28′	96	—
12^h 30′	100	—
12^h 32′	104	—
12^h 33′	104	—

Während in den bisher angeführten Versuchen die zentrale Strychnineinwirkung ohne jeden Einfluß auf den Gefäßtonus blieb, sei im folgenden der einzige Versuch angeführt, der in scheinbarem Widerspruch zu allen anderen steht, indem die Tropfenzahl nach

Aufhören der Strychninkrämpfe nicht mehr völlig ihre ursprüngliche Höhe erreichte. Es handelt sich um einen Versuch am nicht kurarisierten Frosch, bei dem die Krämpfe infolge Wegfalls der Kurarisierung besonders heftig waren.

Versuch 4.

3. XII. 1919. Rana esculenta, nicht kurarisiert. Präparation wie in den vorhergehenden Versuchen.

Zeit	Tropfenzahl in der Minute	Anmerkung
6h 52′	64	—
6h 53′	70	—
6h 55′	76	—
6h 57′	76	Injektion von 1 ccm Strychnin hydrochlor. 1‰ in den oberen Kreislauf
6h 58′	76	—
.	.	Heftige Krämpfe, während dieser vollständiges Aufhören des Abflusses
7h 01′	44	—
7h 03′	52	—
7h 04′	48	—
7h 05′	52	—
7h 06′	56	—
.	.	—
7h 22′	60	—
7h 26′	—	0,3 ccm Tonogen peripher in den Schlauch injiziert
7h 29′	9	—

Dieser einzige aus der Reihe der anderen fallende Versuch berechtigt uns nicht auf die Beeinflussung eines Vasomotorenzentrums durch Strychnin zu schließen. Wir sind vielmehr der Ansicht, daß in diesem Falle mechanische Ursachen, welche durch die lebhaften Bewegungen des Frosches während der Krampfperiode ausgelöst worden sind, das weitere Ansteigen der Tropfenzahl auf die Höhe vor der Strychnininjektion hinderten.

Versuch 5.

20. XII. 1919. In diesem Versuche verwendeten wir nicht unsere Methode, sondern des Vergleiches wegen die von A. K. E. Schmidt mit konstanter Durchströmung des Gehirn und Rückenmarks.

Zeit	Tropfenzahl im »oberen« Kreislauf	Tropfenzahl im »unteren« Kreislauf	Anmerkung
1h 25′	28	74	Durchströmung beider Gefäßbezirke mit Ringer
1h 26′	28	74	—
1h 28′	26	76	—

Zeit	Tropfenzahl im »oberen« Kreislauf	Tropfenzahl im »unteren« Kreislauf	Anmerkung
1h 29′	26	84	—
1h 30′	26	86	Beginn der Durchströmung des »oberen« Kreislaufes mit 0,2‰iger Strychnin-hydrochlor.-Lösung
1h 31′	26	86	Schwache Krämpfe
1h 32′	34	92	—
1h 33′	36	94	—
1h 35′	34	96	—
1h 36′	34	96	—
1h 37′	32	96	—
1h 38′	32	88	—
1h 39′	—	96	—
1h 41′	30	96	—
1h 42′	30	96	—
1h 44′	32	96	—
1h 46′	26	96	—
1h 47′	—	—	Umschaltung des »oberen« Kreislaufes auf Adrenalin 1 : 300 000
1h 48′	28	86	—
1h 49′	22	72	—
1h 54′	12	70	—
1h 55′	6	68	—
1h 58′	2	64	—
2h 00′	2	74	—
2h 01′	—	—	Umschaltung des »oberen« Kreislaufes auf Ringer, Injektion von 0,2 ccm Tonogen in den unteren Kreislauf
2h 02′	4	34	—
2h 04′	6	18	—
2h 08′	8	6	—

b) Reaktion der Gefäße des Splanchnikusgebietes bei Injektion des Giftes in den oberen Kreislauf.

Versuch 6.

11. VIII. 1919. Rana esculenta. 0,5 ccm einer 1%igen Kurarelösung subkutan, nach eingetretener Lähmung Präparation des Splanchnikusgefäßgebietes nach Fröhlich; gleichzeitig wird eine Injektionskanüle in den rechten Aortenbogen eingebunden.

Zeit	Tropfenzahl in der Minute	Anmerkung
12h 14′	92	—
12h 15′	94	—
12h 16′	106	Injektion von 1 ccm Strychnin hydrochlor. 1‰ in den oberen Kreislauf

Zeit	Tropfenzahl in der Minute	Anmerkung
12^h 17′	100	—
12^h 19′	94	—
12^h 20′	94	—
12^h 23′	98	—
12^h 27′	100	—
12^h 28′	110	Injektion von 1 ccm Strychnin hydrochlor. 1‰ peripher in den Schlauch
12^h 29′	118	—
12^h 31′	132	—
12^h 32′	130	—
12^h 33′	—	0,1 ccm Tonogen peripher in den Schlauch
12^h 34′	40	—
12^h 35′	12	—

Alle angeführten Versuche, welche wir als Beispiele aus einer großen Reihe gleichartiger herausgreifen, zeigen, daß die Einwirkung des Strychnins auf das Gehirn und die hier in Frage kommenden oberen Teile des Rückenmarks wohl imstande ist, typische Krämpfe herbeizuführen, daß aber weder die Gefäße der unteren Extremitäten noch die des Splanchnikusgebietes eine wesentliche Tonusänderung aufweisen. Wohl läßt sich sehr häufig beobachten, daß in jenen Fällen, in denen die Krämpfe besonders stark sind, während ihrer Dauer eine Verlangsamung oder völlige Hemmung des Abflusses stattfindet, die jedoch sofort nach Aufhören der Krämpfe schwindet; es erreicht dann die Tropfenzahl in der Regel wieder ihre ursprüngliche Höhe. Will man nicht annehmen, daß die Verringerung des Abflusses mechanisch durch Muskelkontraktion herbeigeführt wird, so bliebe nur die Folgerung übrig, daß die Vasomotorenzentren periodenweise, und zwar innerhalb der Krämpfe der quergestreiften Muskulatur erregt werden, ähnlich wie beim nicht kurarisierten Warmblüter die Blutdrucksteigerung mit der Krampfattacke zusammenfällt.

Gegen diese Auffassung der periodenweisen Erregung des Vasomotorenzentrums spricht aber der Umstand, daß sich bei Minderung oder völligem Wegfall der Krämpfe infolge stärkerer Kurarewirkung keine Spur einer Gefäßveränderung nachweisen läßt, während bekanntlich beim Warmblüter nach Ausschalten der Krämpfe durch Kurare die Vasomotorenzentren durch Strychnin in ständiger Erregung bleiben (Bayliss). Auch die an nicht kurarisierten Fröschen ausgeführten Versuche fielen im gleichen Sinne aus wie die an kurarisierten; auch hier fiel die Hemmung des Abflusses mit den Krampf-

perioden zusammen, während in den anfallsfreien Intervallen der Abfluß unverändert war.

Diese Versuche scheinen dafür zu sprechen, daß beim Kaltblüter die Erregbarkeit jener zentralen Apparate, welche beim Warmblüter die Gefäßinnervation beherrschen, dem Strychnin gegenüber sehr gering ist.

Daß die peripheren Gefäßnervenapparate bis zum Ende des Versuches durchaus ansprruchsfähig geblieben sind, geht aus der Verengerung der Extremitätengefäße durch Adrenalin und aus der Erweiterung der Splanchnikusgefäße durch Strychnin bei peripherer Einwirkung hervor (Amsler und Pick).

II. Versuche mit Pikrotoxin.

Aus den Arbeiten Luchsingers geht die zentrale Vasomotorenwirkung des Pikrotoxins am Warmblüter hervor. Wir verwendeten daher auch dieses Gift, um seine zentrale Vasomotorenwirkung beim Kaltblüter zu prüfen. Aus folgenden, einer großen Reihe gleichartiger entnommenen Versuchsprotokollen ist zu ersehen, daß in ähnlicher Weise wie beim Strychnin auch mit Pikrotoxin trotz Wirkung auf Krampfzentren eine Änderung der Ausflußgeschwindigkeit nicht zu beobachten war. In einigen Versuchen war sogar eine leichte Erweiterung festzustellen, welche sich in einer Erhöhung der Tropfenzahl ausdrückte und vermutlich mit einer zentralen Vaguswirkung zusammenhängt.

Die Versuchsanordnung blieb dieselbe wie früher; die Versuche wurden sowohl mit, als auch ohne Kurare durchgeführt.

Versuch 7.

8. VII. 1919. Rana esculenta. 0,5 ccm einer 1% igen Kurarelösung subkutan; Durchströmung der unteren Extremitäten mit Ringerlösung, Einführung der Injektionskanüle in den kardial gelegenen Bauchvenenteil.

Zeit	Tropfenzahl in der Minute	Anmerkung
4h 43′	164	—
4h 44′	168	—
4h 45′	—	Injektion von 0,5 ccm einer 2‰igen Pikrotoxinlösung in den oberen Kreislaul
4h 46′	174	—
4h 47′	174	Injektion von 1 ccm einer 2‰igen Pikrotoxinlösung in den oberen Kreislauf
4h 48′	172	—
4h 49′	170	—
4h 50′	170	—
4h 52′	168	—
4h 54′	166	—
4h 55′	166	—
4h 57′	164	—

Versuch 8.

9. VII. 1919. Rana esculenta, nicht kurarisiert, Präparation wie im vorhergehenden Versuche.

Zeit	Tropfenzahl in der Minute	Anmerkung
6h 09′	48	—
6h 10′	48	—
6h 11′	48	—
6h 12′	46	—
6h 13′	—	Injektion von 0,5 ccm einer 2‰igen Pikrotoxinlösung in den oberen Kreislauf
8h 15′	70	—
6h 16′	70	—
6h 17′	70	—
6h 18′	68	—
6h 19′	68	—
6h 20′	76	Injektion von 0,5 ccm einer 2‰igen Pikrotoxinlösung in den oberen Kreislauf
6h 21′	76	Kurze Zeit Herzstillstand, dann verlangsamte Herztätigkeit
6h 23′	64	—
6h 24′	—	Starke Krämpfe, während der Krämpfe zeitweise Stoppen des Abflusses
.	.	—
6h 30′	54	—
6h 31′	52	—

III. Versuche mit β-Tetrahydronaphthylamin und mit Kokain.

Zu den Giften, die eine am Warmblüter sicher nachweisbare zentrale Vasomotorenwirkung besitzen, gehört auch das β-Tetrahydronaphthylamin und das Kokain (Jonescu, v. Anrep). Wir haben mit beiden in unserer Versuchsanordnung am Froschpräparate keinerlei Wirkung auf die Gefäße der unteren Extremitäten bei zentraler Einwirkung nachweisen können.

Diese Versuche sind eine weitere Stütze für die Annahme, daß die bei den Krampfgiften beobachteten Hemmungen des Abflusses nur mechanisch durch die ausgelösten Krämpfe bedingt waren, da Gifte wie β-Tetrahydronaphthylamin, welche keine Krämpfe erregen und trotzdem zentral die Gefäße des Warmblüters verengern, am Frosch keine Änderung des Abflusses verursachen.

Versuch 9.

19. I. 1920. Rana esculenta, nur schwach kurarisiert (1 ccm einer 1 ‰ igen Kurarinlösung subkutan); Präparation wie früher angegeben.

Zeit	Tropfenzahl in der Minute	Anmerkung
12^h 45′	96	—
12^h 46′	98	Injektion von 1 ccm einer 1 ‰ igen Tetrahydrolösung in den oberen Kreislauf
12^h 47′	98	—
12^h 48′	96	—
12^h 49′	96	—
12^h 50′	94	—
12^h 51′	90	—
12^h 53′	78	—
12^h 54′	86	0,1 ccm Tonogen peripher in den Schlauch
12^h 55′	56	—
12^h 56′	12	—
12^h 58′	4	—

Versuch 10.

24. VII. 1919. Rana esculenta. 0,5 ccm einer 1 % igen Kurarelösung subkutan, nach eingetretener Kurarewirkung Anfertigung des Präparates.

Zeit	Tropfenzahl in der Minute	Anmerkung
1^h 46′	80	—
1^h 48′	82	—
1^h 49′	80	—
1^h 51′	—	Injektion von 1 ccm einer 1 ‰ igen Lösung von Cocain hydrochlor. in den oberen Kreislauf
1^h 52′	86	—
1^h 54′	86	—
1^h 55′	90	—
1^h 57′	92	—
1^h 58′	94	—
2^h 01′	—	Injektion von 1 ccm Strychnin hydrochlor. 1 ‰ in den oberen Kreislauf
2^h 09′	102	Krämpfe
2^h 12′	100	—
1^h 15′	116	—
2^h 16′	—	0,1 ccm Tonogen peripher in den Schlauch
2^h 17′	72	—
2^h 19′	66	—
2^h 20′	—	0,1 ccm Tonogen peripher in den Schlauch
2^h 22′	48	—
2^h 24′	30	—
2^h 29′	24	—

C. Zusammenfassung.

Aus den angeführten Versuchsprotokollen ist zu entnehmen, daß wir durch Gifte, wie Strychnin, Pikrotoxin, β-Tetrahydronaphthylamin und Kokain, welche bei Einwirkung auf das Zentralnervensystem des Warmblüters regelmäßig eine Konstriktion der peripheren Gefäßgebiete hervorrufen, beim Frosche keine analoge Wirkung nachweisen konnten. Wir wählten daher an Stelle der Pharmaka die Reizung des freigelegten Gehirns und Rückenmarks mittels des faradischen Stromes. Bikeles und Zbyszewski haben am intakten Frosch nach Reizung der Oblongatagegend mittels Wechselströmen eine Konstriktion der Schwimmhautgefäße beobachtet, während an den Mesenterialgefäßen keine oder nur eine äußerst schwache Wirkung zu sehen war. Auch diese Autoren zweifeln an der Abhängigkeit der Splanchnikusgefäße des Frosches von einem im verlängerten Mark gelegenen Vasomotorenzentrum. Die von ihnen beobachtete Verengerung der Schwimmhautgefäße, welche sie auf eine elektrische Beeinflussung eines Gefäßzentrums zurückführen, dürfte unseres Erachtens durch Stromschleifen herbeigeführt worden sein, welche durch die feuchte Haut zu den peripheren Gefäßen ihren Weg gefunden haben. Es ist an sich wenig wahrscheinlich, daß gerade die Splanchnikusgefäße, welche für die Regulierung des Blutkreislaufes die größte Bedeutung haben, eines Zentrums entbehren sollten, während die Schwimmhautgefäße einem solchen unterstünden.

In unseren Versuchen wurde in Äthernarkose die Medulla oblongata und das Rückenmark freipräpariert und 24 Stunden später an den schwach kurarisierten Fröschen in verschiedenen Versuchen sowohl das Splanchnikusgebiet als auch die Gefäße der unteren Extremitäten mit Ringerlösung durchströmt und die Wirkung der Faradisierung der Medulla oblongata beobachtet. Analog den Versuchen mit Strychnin ergaben Reizungen mit dem Induktionsapparate bei Rollenabstand von 10—12 cm weder Veränderung an den Gefäßen des Splanchnikusgebietes noch an denen der unteren Extremitäten. Wurde jedoch der Strom durch Veränderung des Rollenabstandes auf 6—8 cm verstärkt, so traten tetanische Krämpfe auf, welche, wie bei den Krampfgiften, von einer Verringerung des Abflusses begleitet waren; die letztere ist auf die gleichen mechanischen Momente (Lageverschiebung der Zufluß- und Abflußgefäße, Kompression der Gefäße usw.) wie bei den Krampfgiften zurückzuführen.

Ergeben unsere Versuche keine Anhaltspunkte für das Vorhandensein eines Vasomotorenzentrums, welches jenem der Warmblüter in seiner pharmakologischen Beeinflußbarkeit entspricht, so haben Arbeiten

anderer Autoren zentrale Gefäßwirkungen beschrieben. So z. B. konnte Golowinski zeigen, daß beim Jacobjschen Froschpräparate Purinkörper bei erhaltenem Zentralnervensystem eine Vasokonstriktion hervorrufen, welche ausbleibt, sobald Gehirn und Rückenmark vorher zerstört werden. Fröhlich und Morita erhielten durch direkte Einwirkung verschiedener Gifte (Aufpinselung von Lösungen, Auflegen von Kristallen, Einwirken von Dämpfen) auf das freigelegte Rückenmark des Frosches Gefäßverengerung im Splanchnikusgebiete. Endlich gehört hierher auch die bereits erwähnte Arbeit von A. E. K. Schmidt.

Der wesentliche Unterschied zwischen den von den Genannten benützten Methoden und der von uns beschriebenen scheint darin zu liegen, daß bei ersteren infolge der ständigen Durchströmung oder, wie bei Fröhlich und Morita, durch die direkte Einwirkung auf das freigelegte Rückenmark dieses viel intensiver der Giftwirkung ausgesetzt wird, während bei unserer Versuchsanordnung eine einbis zweimalige Injektion in den erhaltenen natürlichen Kreislauf erfolgte. Von allen diesen Methoden erscheint uns die hier beschriebene unter den natürlichsten Bedingungen zu arbeiten, so daß uns der Schluß berechtigt erscheint, daß das Vasomotorenzentrum des Frosches in der Norm nur wenig erregbar ist und für die Regulierung des Gesamtkreislaufes nicht wesentlich in Frage kommt. Es wäre denkbar, daß dessen Funktion von den sympathischen Prävertebralganglien übernommen wird, welche bei der direkten Einwirkung von Giften auf das Rückenmark wohl leicht mitbeeinflußt werden können.

Schlußsätze.

1. Es wird eine Methode beschrieben, mittels welcher Gifte auf ihre zentrale Gefäßwirkung am Kaltblüter geprüft werden können.

2. Mit dieser Methode konnte durch Strychnin, Pikrotoxin, Kokain und β-Tetrahydronaphthylamin weder an den Gefäßen der unteren Extremitäten noch an denen des Splanchnikusgebietes eine zentrale Verengerung nachgewiesen werden.

3. Reizung der freigelegten Medulla oblongata mit Induktionsströmen, welche noch keine allgemeinen Krämpfe auslösen, erzeugt auch keine Verengerung der untersuchten peripheren Gefäßgebiete.

4. Es ergeben sich aus unseren Versuchen keine Anhaltspunkte für das Vorhandensein eines Vasomotorenzentrums beim Frosche, welches in seiner Anspruchsfähigkeit auf Gifte demjenigen des Warmblüters entspricht.

Literatur.

Amsler und Pick, Pharmakologische Studien am isolierten Splanchnikusgefäßgebiet des Frosches. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 85, S. 61. — v. Anrep, Über die physiologische Wirkung des Kokains. Pflügers Arch. 1880, Bd. 21, S. 38. — Bayliss, Proc. Royal. Society Bd. 80, S. 353, zitiert nach Cushny, Pharmacology 1910, S. 205. — Bikeles und Zbyszewski, Über den Einfluß einer Reizung der Oblongatagegend mittels Wechselströme auf die Vasomotoren beim Frosche. Zentralbl. f. Physiol. 1918, S. 377. — Golowinski, Beitrag zur Frage über die Wirkung der Purinkörper. Pflügers Arch. 1915, Bd. 160, S. 283. — Jegorow, Zur Lehre von der Innervation der Blutgefäße. Du Bois-Reymondsches Arch. f. Physiol. 1892, Suppl.-Bd., S. 69. — Jonescu, Pharmakologische Untersuchungen über β-Tetrahydronaphthylamin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 345. — Luchsinger, Zur Kenntnis der Funktionen des Rückenmarkes. Pflügers Arch. 1878, Bd. 16, S. 510. — Lussana, Action de l'adrénaline et de la choline sur les réflexes de la moelle épinière chez la tortue. Arch. intern. de Physiol. 1913, Bd. 12, Hft. 2, zitiert nach Biedl, Innere Sekretion, 3. Aufl., Bd. I, S. 655. — Schmidt, Beitrag zur Untersuchung zentraler und peripherer Gefäßwirkungen am Frosche. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 85, S. 137.

VIII.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Gießen.
(Direktor: Prof. Dr. Voit.)

Über das Auftreten von Azetaldehyd im Körper beim Abbau des Äthylalkohols.

Von

Prof. Dr. Wilhelm Stepp,
Oberarzt der Klinik.

Im Verlaufe von Untersuchungen über die reduzierenden Substanzen im Blute von Diabetikern[1]) war ich auf aldehydartige Substanzen gestoßen[2]). Wenn es auch vorläufig nicht möglich war, sie mit Sicherheit zu identifizieren, da ihre Menge zu gering war, so sprach doch alles dafür, daß es sich um Azetaldehyd handelte.

Bei völlig gesunden Individuen gelang der Nachweis aldehydartiger Körper bisher nicht; indes fragte es sich, ob nicht unter gewissen Bedingungen vorübergehend Azetaldehyd in den Körpersäften erscheinen würde, etwa nach Zufuhr größerer Mengen Äthylalkohols. Es erschien von vornherein außerordentlich wahrscheinlich, daß der Äthylalkohol über Azetaldehyd zu Essigsäure (und diese vielleicht weiter zu Ameisensäure) abgebaut würde, und auch experimentelle Erfahrungen an der überlebenden Hundeleber sprachen in diesem Sinne. Masuda[3]) konnte im Embdenschen Institut bei Leberdurchblutungsversuchen auf Zusatz von Äthylalkohol in der Durchströmungsflüssigkeit eine jodbindende silberoxydempfindliche Substanz in erheblichen Mengen auftreten sehen, die er als Azetaldehyd glaubte ansprechen zu müssen. Die Gründe hierfür waren folgende. Nach

---

1) Stepp, Zentralbl. f. innere Mediz., Jahrgang 1919, Nr. 24.

2) Derselbe, Zeitschrift f. physiolog. Chemie 1919, Bd. 107, S. 29. — Derselbe, Biochemische Zeitschrift, zurzeit im Druck.

3) Biochemische Zeitschrift 1912, Bd. 45, S. 140.

Masudas Befunden hatte sich der Äthylalkohol als guter Azetessigsäurebildner erwiesen, während schon früher E. Friedmann[1]) auch den Azetaldehyd als solchen erkannt hatte. Nichts war also natürlicher, als anzunehmen, daß die Azetessigsäurebildung aus Äthylalkohol unter intermediärer Bildung von Azetaldehyd und Aldolkondensation erfolgt sei, und daß also die auf Zusatz von Äthylalkohol erscheinende Substanz in der Tat Azetaldehyd sei.

Material zur Prüfung der Frage erhielt ich von einigen jungen Kollegen, die zur Feier der gut bestandenen Staatsprüfung größere Dosen Alkohols zu sich genommen hatten. Ich bekam sowohl Blut wie Urin zur Untersuchung.

Die Entnahme des Blutes erfolgte einige Stunden nach Beendigung der Alkoholzufuhr. Es wurde noch während des Ausfließens defibriniert, dann sofort mit Phosphorwolframsäure gefällt. Die weitere Verarbeitung erfolgte in der anderenorts[2]) beschriebenen Weise, ebenso die Prüfung der Destillate auf Aldehyde. Hier sei nur erwähnt, daß bei Bestimmung der Jodbindung nach Messinger-Huppert die Modifikation nach v. Fürth und Charnaß[3]) benutzt wurde, wobei neben Azeton auch Aldehyde quantitativ gebunden werden. Nach der Feststellung der einfachen Jodbindung wurde eine zweite Probe des Destillats eine halbe Stunde mit Silberoxyd am Rückflußkühler gekocht, dann der Redestillation unterworfen und nun abermals die Jodbindung bestimmt. Masuda[4]) hatte mit Hilfe dieser Methode die Anwesenheit von aldehydartigen Substanzen neben Azeton nachweisen können.

Das Destillat der von mir untersuchten Blutprobe zeigte nun deutlich jodbindende Eigenschaften, die beim Erhitzen mit Silberoxyd verschwanden. Damit war die Existenz einer aldehydartigen Substanz bewiesen. Dafür, daß es sich mit allergrößter Wahrscheinlichkeit um Azetaldehyd handelte, sprach der positive Ausfall der Riminischen Reaktion, die nach Neuberg und Kerb[5]) sehr scharf und eindeutig ist.

Die im Blut gefundene Aldehydmenge war außerordentlich klein. Bei Verwendung von 200 ccm Blutfiltrat (entsprechend 16 ccm Blut) wurden im Destillat 0,35 ccm n/10-Jodlösung gebunden. Da 1 ccm verbrauchter

1) E. Friedmann, Hofmeisters Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol. 1908, Bd. 11, S. 202.

2) a. a. O., Biochem. Zeitschrift, zurzeit im Druck.

3) Ebenda 1910, Bd. 26, S. 199.

4) a. a. O., Ebenda 1912, Bd. 45, S. 140.

5) Ebenda 1912, Bd. 43, S. 494.

n/10-Jodlösung $^1/_6$ ccm n/10-Aldehydlösung entspricht, so ergibt sich für die gebundene Jodmenge $0,35 \cdot \frac{0,0044}{6} = 0,257$ mg und für 100 ccm Blut berechnen sich **1,606** mg Aldehyd.

Ähnlich geringe Mengen wie im Blute fanden sich im Harne eines Kollegen mit akuter Alkoholintoxikation.

Es wurden 100 ccm Harn destilliert; die Jodbindung im Destillat betrug 1,5 ccm. Nach Kochen mit Ag_2O und anschließender Redestillation sank sie auf 0,4 ccm, d. h. mehr als $^2/_3$ der gesamten jodbindenden Substanz entfiel auf Aldehyd. Der Rest von 0,4 ccm war höchstwahrscheinlich auf Azetessigsäure oder daraus gebildetes Azeton zu beziehen.

Nach den Durchblutungsversuchen an der überlebenden Hundeleber muß Äthylalkohol als guter Azetessigsäurebildner angesprochen werden, worauf bereits hingewiesen wurde, und so ist es auch möglich, daß zu einem geringen Teil auch im menschlichen Körper eine solche Bildung stattfindet.

Wir hätten in unserem Falle also 1,5—0,4 = 1,1 ccm als Azetaldehyd zu berechnen. Das ergäbe 0,733 · 1,1 = **0,8063** mg Azetaldehyd für 100 ccm Harn. Die uns zur Verfügung stehende Harnportion betrug etwa 800 ccm, so daß also in dieser etwa 6—7 mg Azetaldehyd ausgeschieden worden wären.

Es könnte den mitgeteilten Befunden gegenüber der Einwand erhoben werden, daß an der Jodbindung vielleicht gleichzeitig vorhandener Alkohol Anteil hätte.

Hierzu wäre zu bemerken, daß unter den Bedingungen unseres Arbeitens (die Lösungen standen nur kurze Zeit bei Temperaturen unter 10° C) Alkohol von alkalischer Jodlösung kaum gebunden wird[1]), ferner daß Alkohol von Silberoxyd kaum bzw. gar nicht angegriffen wird. Überdies gibt er die Riminische Reaktion nicht.

Wir haben dann weiter die Verhältnisse bei der experimentellen Alkoholintoxikation des Hundes verfolgt.

Ein kräftiger Pintscherpudel erhielt vorm. 8^h 45′ 120 ccm 96%igen Weingeist in 500 ccm Wasser durch die Schlundsonde. Kurz nach 10^h verfällt das Tier in einen tiefen Schlafzustand, währenddessen wiederholt heftige klonische Zuckungen auftreten.

---

1) Vgl. hierzu auch die Bemerkung von G. Embden und E. Schmitz (Abderhaldens Handb. d. bioch. Arbeitsmethoden 1910, Bd. III, 2. Hälfte, S. 914), daß die Anwesenheit von Äthylalkohol selbst in recht erheblichen Mengen ohne jeden Einfluß auf die gebundene Jodmenge ist, da er in der Kälte nur äußerst träge mit der alkalischen Jodlösung reagiert.

Nachmittags 3 h Aderlaß von 150 ccm. Ein Teil des Blutes wird in der üblichen Weise mit Phosphorwolframsäure gefällt. 300 ccm des Filtrates (entsprechend 24 ccm Blut) werden in eine Eiswasser enthaltende, eisgekühlte Vorlage abdestilliert; mit dem Destillat wird das Rippersche Verfahren zur quantitativen Aldehydbestimmung[1]) ausgeführt.

Bei der Titerstellung der Bisulfitlösung ergibt sich, daß 10 ccm n/5 Natriumbisulfitlösung 19,4 ccm n/10 Jodlösung verbrauchen.

Zu dem Destillate werden 10 ccm der Bisulfitlösung gegeben und das Gemenge 15 Minuten gut verkorkt stehen gelassen. Dann wird titriert: Es werden 19,4 ccm verbraucht, das ist genau der Titer. Es ist also kein Aldehyd im Blut nachweisbar.

$^1/_2$ Stunde nach dem Aderlaß wird das Tier katheterisiert und 120 ccm Harn in der Blase gefunden. Die ganze Harnmenge wird mit der $7^1/_2$fachen Menge Wassers verdünnt, mit 50 % Essigsäure in der Weise angesäuert, wie zur Bestimmung des Gesamtazetons nach Embden-Schmitz, und dann in einer Vorlage mit Eiswasser abdestilliert. Titer der Natriumbisulfitlösung: 20 ccm n/5 Natriumbisulfitlösung verbrauchen 1) 38,7, 2) 38,8 ccm n/10 Jodlösung.

Das Destillat wird mit 20 ccm Bisulfitlösung versetzt und nach $^1/_4$stündigem Stehen mit Jodlösung titriert. Es werden 34,75 ccm n/10 Jodlösung wiedergefunden; durch Aldehyd gebunden sind 38,75—34,75 = 4 ccm.

Für 100 ccm Harn berechnen sich daraus 3,33 ccm, entsprechend 3,33 · 2,2 = **7,326 mg Aldehyd.**

Bei dem hier aufgeführten Tierversuche war zur Bestimmung des Aldehydes das außerordentlich genau arbeitende Rippersche Verfahren angewandt worden. Obwohl, wie bereits erwähnt wurde, unter den Bedingungen unseres Arbeitens eine nennenswerte Jodbindung durch Alkohol nicht in Frage kommt, war bei der sehr großen Dosis Alkohol, die dem Tiere verabreicht wurde, doch ein Verfahren vorzuziehen, bei dem eine Täuschung unter allen Umständen ausgeschlossen war. Bekanntlich wird bei Alkoholzufuhr stets ein kleiner Anteil unverändert im Harn ausgeschieden und bei sehr großen Dosen muß man mit nicht ganz kleinen Mengen rechnen. Bezüglich der Einzelheiten dieser Fragen sei auf die zahlreichen im Gießener Pharmakol. Institut unter Geppert ausgeführten Arbeiten[2]) verwiesen.

Die in dem Harne des Versuchshundes gefundenen Aldehydmengen sind wesentlich größer als die bei der Untersuchung am

---

1) Ripper, Maxim., Eine allg. anwendbare maßanalytische Bestimmung der Aldehyde. Sitzgsber. d. Wien. Akad. d. Wissensch. 1899/1900 (Math.-naturw. Klasse, Abteilg. 2b), Bd. 108/109, S. 844.

2) Spechter, Die Veränderlichkeit der Alkoholausscheidung im Harn. Inaug.-Dissert. Gießen 1917; Thurm, Die Alkoholausscheidung im Urin. Inaug.-Dissert. Gießen 1916; vgl. ferner die Inaug.-Dissert. Gießen von Schlichting (1917) und von Stolz (1913).

Menschen gefundenen; das erklärt sich wohl aus der außerordentlich großen Dosis, die das Tier erhalten hatte. Merkwürdig ist demgegenüber der negative Befund im Blute.

Nach dem, was oben bereits auseinandergesetzt wurde, darf man wohl annehmen, daß es sich bei den hier mitgeteilten Befunden um Azetaldehyd handelt. Der Äthylalkohol wird also im Organismus, wie man erwarten durfte, über Azetaldehyd abgebaut. Daß nicht größere Mengen davon im Blut und Harn auftreten, erklärt sich wohl daraus, daß der Azetaldehyd sehr rasch weiter verbrannt wird. Nach den Untersuchungen Reitzensteins[1]) verschwindet zugeführter Azetaldehyd im Tierkörper (Kaninchen) sehr rasch, und nur kleine Mengen gehen in den Harn über.

1) Reitzenstein, Untersuchungen über die Ausscheidung des Aldehyds im Organismus. Inaug.-Dissert. Würzburg 1894.

IX.

Aus der 1. innern Abteilung des städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend.

(Direktor: Prof. F. Umber.)

Vergleichende Untersuchungen über Schlackenretention im Muskel und Blut Nierenkranker.

3. Beitrag zur Pathochemie des Reststickstoffs Nierenkranker[1]).

Von

Dr. Max Rosenberg,

Oberarzt der Abteilung.

Die Untersuchungen der Gewebe und Organe auf Harnstoff reichen bis in die erste Hälfte des vorigen Jahrhunderts zurück. Es liegen darüber Arbeiten von Marchand aus dem Jahre 1837, von Voit (1868), Gscheidlen (1871), Naunyn (1884), Gottlieb (1899) u. a. vor, doch sind diese Untersuchungen teils, wie besonders die der drei ersten Autoren, mit unzulänglichen Methoden, teils, wie die von Naunyn, von ganz anderen Gesichtspunkten aus unternommen, so daß sie für die hier interessierende Fragestellung keine Verwertung finden können. Von größerem Interesse sind hingegen in dieser Hinsicht die neueren Arbeiten von Soetbeer und seinen Schülern, von Marshall und Davis und vor allem die weiter unten noch ausführlich zu besprechenden Arbeiten Bechers.

Soetbeer[2]) untersuchte mit seinem Schüler Schmidt[3]) den abiureten Stickstoff in Blut, Leber, Hirn und Muskeln von Hunden nach 48stündigem Hungern, $4^1/_2$ Stunden nach reichlicher Fleischfütterung und nach Nephrektomie. Sie fanden nach Fleischfütterung Anstieg des abiureten N um 132 % im Blut, um 41 % in der Leber, nur um

1) Vgl. dieses Archiv Bd. 86.

2) Verh. d. 26. Kongr. f. i. M., Wiesbaden 1909.

3) Inaug.-Diss. Gießen 1908.

5—6 % im Hirn und in den Muskeln. 72 Stunden nach Nephrektomie stieg der abiurete N im Blut um 873 %, in der Leber um 144 %, im Gehirn um 40 % und in den Muskeln um 35 %. Die Zunahme des abiureten N ist demnach in beiden Fällen relativ am höchsten im Blut, am niedrigsten in der Muskulatur, jedoch erfährt dieses Bild der N-Verteilung eine erhebliche Korrektur durch den Umstand, daß die Muskulatur etwa 45 %, das Blut nur 7—8 % des gesamten Körpergewichts ausmacht, so daß die gesamten Muskeldepots etwa die sechsfache Größe des Blutdepots besitzen. Um sich ein Bild von der vikariierenden Ausscheidung der Retentionsstoffe zu verschaffen, untersuchte Soetbeer ferner den Speichel und Magensaft eines Hundes vor und nach der Nierenexstirpation und fand, daß zwar die Menge des abiureten N in beiden Sekreten nach der Nephrektomie erheblich zunahm, daß aber wegen der geringen absoluten Menge beider Säfte von einer nennenswerten Entlastung des Organismus auf diesem Wege keine Rede sein kann.

Die Untersuchungen von Marshall und Davis[1]) ergaben, daß der retinierte Harnstoff, der ja den Hauptanteil des Rest-N ausmacht, sich ziemlich gleichmäßig auf das Blut und die übrigen Körpergewebe verteilt, ein Ergebnis, das sich mit früheren Angaben französischer Autoren deckt.

Die Resultate der Versuche, die Becher[2]) an nephrektomierten Hunden anstellte, decken sich zunächst im großen ganzen mit denen von Soetbeer und Schmidt. Becher fand die relativ größte Rest-N-Steigerung im Blut, die absolut größte in der Muskulatur. Auch die in den übrigen Organen angehäuften Rest-N-Mengen sind gering im Vergleich zu den in der Muskulatur abgelagerten. Die Muskeln stellen daher den Hauptstapelplatz der Eiweißschlacken dar. Außer bei nephrektomierten Hunden stellte Becher vergleichende Rest-N-, Bromlauge-N- und Indikan-Untersuchungen an bei einem Fall von Pneumonie, bei einem Kranken mit Amyloidschrumpfniere, dessen Rest-N durch tägliche Harnstoffgaben von 30—50 g künstlich in die Höhe getrieben war, und bei einem Fall von subakuter azotämischer Glomerulonephritis, der an einer interkurrenten Pneumonie starb. Becher zieht aus seinen Untersuchungen den Schluß, daß die Organe, die den höchsten Gehalt an Gesamt-N haben, auch den größten Rest-N-Wert aufweisen, so daß das Verhältnis Rest-N : Gesamt-N immer ungefähr das gleiche bleibt; es ist etwa $1/10$, bei fehlender Retention etwas weniger, bei starker Retention etwas mehr.

1) Journ. of biol. chem. 1914, Bd. 18.
2) D. A. f. kl. M. Bd. 128 und 129.

Indikan fand Becher bei normaler Nierenfunktion in den Geweben gar nicht oder in nicht meßbarer Menge, bei Niereninsuffizienz waren zwar auch in den Geweben beträchtliche Indikanmengen nachweisbar, doch enthielt das Blut, absolut genommen, ebensoviel Indikan wie alle übrigen Gewebe zusammen, während sein Rest-N-Gehalt nur etwa $^1/_7$ des gesamten retinierten Rest-N ausmachte. Infolgedessen nimmt Becher an, daß sich das Indikan im Gegensatz zum Rest-N und Harnstoff vorzugsweise im Blut anhäuft. Ferner fand Becher, daß ein nephrektomierter Hund während der anurischen Tage mehr Rest-N im Körper anhäuft, als er in der gleichen Zeit vorher im Urin ausschied, während die Indikananhäufung geringer war, so daß er aus diesen Versuchsresultaten folgert, daß eine vermehrte Rest-N-Bildung durch toxischen Eiweißzerfall, aber keine vermehrte Indikanbildung nach der Nephrektomie statthat. Die letztere Angabe steht im Gegensatz zu Versuchsergebnissen, die ich früher veröffentlicht habe[1]), und die eine vermehrte Indikanbildung bei azotämischen Kaninchen zu beweisen suchten. Auf den sich hier ergebenden Widerspruch kommen wir später noch zurück.

Unsere eigenen im folgenden mitgeteilten Untersuchungen am Menschen nahmen von den in der voraufgehenden Arbeit angestellten Überlegungen ihren Ausgang. Wir hatten dort festgestellt, daß die gleichzeitige Ermittlung der N-Bilanz und der Blutretention zu dem Schlusse nötigen, daß die Eiweißschlacken sich verschieden auf Blut und Gewebe verteilen können, daß eine solche Verschiedenheit der Verteilung selbst bei genetisch gleichen Formen der Anurie sich findet, und daß der Schlüssel für diese Verteilung bisher gänzlich unbekannt ist. Es wurde ferner ausgesprochen, daß bei dem dort vorgebrachten Material die Gewebsretention nur auf indirektem Wege errechnet worden war, und daß es höchst wünschenswert sei, diese Ergebnisse durch direkte Bestimmung der Historetention zu erhärten, um womöglich auf diesem Wege etwas Licht in das Dunkel der Schlackenverteilung zu bringen. Die folgenden Untersuchungsergebnisse sollen und können keine Erschließung dieses, wie aus der oben angeführten Literatur ersichtlich, bisher noch kaum betretenen Gebiets ergeben, sie wollen lediglich ein erster Versuch sein, durch systematische Untersuchungen die Frage der Historetention beim Menschen zu klären und dazu beitragen, weitere derartige Untersuchungen anzuregen[2].)

1) Dieses Archiv Bd. 79.

2) Der Gehalt seröser Ergüsse an Retentionsstoffen unterscheidet sich nicht wesentlich von dem des Blutes; anders verhält sich die Cerebrospinalflüssigkeit (vgl. Rosenberg, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 49.)

Das Blut wurde in fast allen Fällen durch Herzpunktion unmittelbar nach dem Tode, nur in vereinzelten Fällen durch Venenpunktion kurz vor Eintreten des Todes gewonnen. Die Muskulatur, und zwar immer der Wadenmuskel, wurde gleichfalls unmittelbar oder wenige Stunden nach dem Tode entnommen, nur in vereinzelten Fällen bei der Sektion, die dann spätestens 12 Stunden nach dem Tode stattfand, nachdem wir uns von der Richtigkeit der Becherschen Angabe überzeugt hatten, daß der Rest-N, Bromlaugen-N und Indikan in dieser Zeit keine nennenswerte Veränderung erfahren. Die inneren Organe wurden, soweit überhaupt eine Untersuchung stattfand, erst bei der Sektion aus der Leiche entfernt. Wesentliche Ödeme der Muskulatur, die falsche Werte für die Muskelschlacken hätten ergeben können, bestanden in den untersuchten Fällen nicht.

Zur Enteiweißung der Muskel- und Organextrakte benutzten wir bei den im folgenden mitgeteilten Fällen ausschließlich Trichloressigsäure, da wir in Vorversuchen festgestellt hatten, daß dieses Enteiweißungsmittel dem bisher meist für diese Zwecke benutzten Zinksulfat (Schmidt, Becher) überlegen ist. Die Trichloressigsäure bot uns zwei Vorteile; einmal gestaltete sich die Enteiweißung technisch viel einfacher als mit anderen Eiweiß fällenden Substanzen, und zweitens konnten wir die so erhaltenen Werte besser mit den im Blute gefundenen Zahlen vergleichen, zu dessen Enteiweißung wir die Trichloressigsäure von jeher anwenden. Wir gingen im einzelnen so vor, daß wir genau 10 oder 20 g des zu untersuchenden Muskels oder Organs, das vorher von etwa anhaftendem Bindegewebe befreit wurde, mit der doppelten Menge gereinigten Seesands, der sich bei wiederholten Kontrollanalysen als N-frei erwies, in der Reibschale zu einer feinen, gleichmäßigen Paste verrieben. Nun wurde unter weiterem emsigen Reiben allmählich die zehnfache Menge 10%-Trichloressigsäure hinzugesetzt, dann noch etwa 1/4 Stunde weiter zerrieben, 1/2 Stunde stehen gelassen und die überstehende Flüssigkeit mehrere Stunden abgenutscht. Das Filtrat erwies sich stets bei Prüfung mit Sulfosalizylsäure als eiweißfrei, war stets völlig klar und meist ganz farblos; nur in denjenigen Fällen, bei denen sich im Blut Urorosein fand, war auch das Filtrat der Muskel- und Organextrakte durch Urorosein leicht gelblich oder bräunlich gefärbt. Mit einem abgemessenen Teil des auf 100 oder 200 ccm aufgefüllten Filtrats wurde der N nach Kjehldahl, der Harnstoff mit dem Bromlaugeverfahren, das Indikan mit der Jollesschen Probe nach der von mir früher angegebenen Methode wie im Blut, nur mit entsprechend größeren Filtratmengen, bestimmt. Die Kreatininbestimmung führten wir genau nach der von Folin[1]) angegebenen Methode aus, zur Darstellung des Kreatininalkalipikrats benutzten wir die später von Folin empfohlene Kaliumchlorid-Kaliumhydroxyd-Mischung. Auf die Reinheit der benutzten Reagenzien wurde in der in der ersten Arbeit angegebenen Weise geachtet.[2])

Da eine frühzeitige Entnahme der inneren Organe meist aus äußeren Gründen auf größere Schwierigkeiten stieß, mußten wir uns

1) Journ. of biol. chem.

2) Bei einem großen Teile dieser Untersuchungen wurde ich in wirksamster Weise von Dr. R. Cahn, ehem. Hilfsassistenzarzt der Abteilung, unterstützt.

mit Ausnahme des Falles 25 beim Menschen auf die Untersuchung der Muskulatur beschränken. Diese Einschränkung, so störend sie an sich ist, hielten wir deswegen für zulässig, weil die Muskulatur 45 % des Körpergewichts ausmacht, so daß bei Untersuchung ausschließlich der Muskeln der allergrößte Teil der nicht im Blut deponierten Eiweißschlacken erfaßt wird, wie dies auch schon die Untersuchungen von Becher ergeben haben.

Zunächst mußten wir uns über den normalen Rest-N-Harnstoff-, Kreatinin- und Indikangehalt der Muskulatur unterrichten, da Voruntersuchungen hier, wie schon hervorgehoben, nur in sehr geringer Anzahl vorliegen und solche mit Trichloressigsäure enteiweißter Muskulatur bisher ganz fehlen. Die Höhe, vor allem des Rest-N, ist aber, wie vom Blut-Rest-N ja seit langem bekannt, in nicht unerheblichem Maße von dem angewandten Enteiweißungsmittel abhängig. Wir bestimmten infolgedessen bei sieben in der Tabelle 1 zusammengestellten Kranken (Fall 1—7), deren Nieren sich klinisch und später auch anatomisch als gesund erwiesen hatten, unmittelbar bis höchstens 10 Stunden nach dem Tode den Rest-N- und größtenteils auch Harnstoff-, Kreatinin- und Indikangehalt der Wadenmuskulatur. Wir fanden so für den Rest-N Werte, die zwischen 2,8 und 3,3 g pro mille liegen, für den Harnstoff zwischen 2,00 und 2,78 g pro mille, für das Kreatinin zwischen 28,5 und 47,0 mg und für das Indikan zwischen 0,64 und 1,6 mg pro mille. Die letztgenannten Indikanwerte stehen in Widerspruch zu den schon angeführten Untersuchungsergebnissen Bechers, der in der Muskulatur Nierengesunder kein oder keine quantitativ meßbaren Mengen Indikan fand. Worauf diese Differenzen beruhen, kann ich mit Sicherheit nicht angeben, möchte aber nach einigen wenigen in dieser Richtung unternommenen Versuchen doch die Vermutung äußern, daß die abweichenden Resultate Bechers möglicherweise auf der von ihm angewandten Methodik der Enteiweißung beruhen. Es lag nun die Möglichkeit vor, daß die eine oder andere der vier untersuchten Schlackensubstanzen in der Muskulatur während der Agonie oder einige Stunden nach dem Tode erhebliche Veränderungen erfährt, so daß die bisher angegebenen Werte nicht als Normalzahlen betrachtet werden könnten. Nun ist dieser Einwand zwar insofern hinfällig, als die später zu besprechenden Werte bei Azotämikern in derselben Weise gewonnen und daher mit genau den gleichen Fehlerquellen behaftet sind, aber immerhin erschien es doch wünschenswert, dieser Frage der agonalen oder postmortalen Zersetzung oder Vermehrung der hier untersuchten Eiweißschlacken näherzutreten. Wir untersuchten zu diesem Zwecke ge-

sunde Unterschenkelmuskulatur von zwei nierengesunden Kranken, denen wegen einer beginnenden Gangrän und wegen eines Oberschenkelsarkoms das Bein amputiert wurde, unmittelbar im Anschluß an die Operation, also fast in noch lebendem Zustande. Die in beiden Fällen (8 und 9 der Tabelle 1) gefundenen Rest-N-Zahlen liegen im Bereich der vorher gefundenen, die Harnstoffzahlen gleichfalls im unteren, die Kreatininzahlen im oberen Bereich derselben, die Indikanzahlen schließlich entsprechen den vorher gefundenen Mittelwerten.

Tabelle 1.

Nierengesunde.

Nr.	Krankheit	Entnahme ? Stunden post exitum	In 1000 g Muskel Rest-N g	Harnstoff g	Kreatinin mg	Indikan mg
1	Myokarditis	1	2,80	—	47,0	—
2	Apoplexie	10	2,94	2,44	28,5	0,64
3	Endokarditis . . .	4	3,16	2,54	29,6	1,60
4	Apoplexie	6	3,22	2,00	33,0	1,07
5	Apoplexie	1	3,22	2,45	—	1,60
6	Apoplexie	5	3,30	2,02	—	1,07
7	Colonca	6	3,06	2,78	25,0	0,64
8	Diabetes.	in vivo	3,10	2,27	35,2	1,07
9	Oberschenkelsarkom	» »	2,86	2,00	50,0	1,07

Ein weiterer Einwand, daß nämlich die Muskulatur nicht entblutet war und infolgedessen der Blutgehalt einen erhöhten Schlackengehalt des Muskels vortäuschen könnte — ein Einwand, der besonders bezüglich des Indikans gemacht werden könnte — läßt sich durch die Tatsache entkräften, daß tatsächlich der Gehalt der Muskulatur an den vier Substanzen höher ist als der des normalen Blutes; da das Blut nun aber nur einen gewissen Teil der Muskulatur ausmacht, kann sein Vorhandensein unmöglich zu hohe Werte vorgetäuscht haben. Im übrigen läßt sich auch hier wieder anführen, daß die Muskulatur der Azotämiker gleichfalls nicht blutfrei gemacht wurde.

Es muß schließlich noch darauf hingewiesen werden, daß Folin die Anschauung vertritt, daß in der Muskulatur überhaupt kein präformiertes Kreatinin vorhanden sei, sondern daß sich dieses erst nach dem Gewebstode aus dem Kreatin bilde; es liegt nicht in unserer Absicht, hier zu dieser Frage Stellung zu nehmen, wir müssen nur betonen, daß wir auch in der normalen Muskulatur unmittelbar

nach der Entnahme vom Lebenden mit der Folinschen Methodik Kreatinin, und zwar in etwa denselben Mengen wie an der Leiche einige Stunden nach dem Tode, fanden.

Wir halten uns nach alledem für berechtigt, die in der Tabelle 1 wiedergegebenen Muskelwerte für Rest-N, Harnstoff, Kreatinin und Indikan als Normalzahlen zu betrachten und durch Berechnung des arithmetischen Mittels aus ihnen die normalen Mittelwerte zu erhalten. Diese würden demnach sein:

Normalmittel	für	Muskel-Rest-N	3,07	g	pro	mille
»	»	» Harnstoff	2,32	»	»	»
»	»	» Kreatinin	35,5	mg	»	»
»	»	» Indikan	1,10	»	»	»

Für das Blut nahmen wir auf Grund eigener und fremder Untersuchungen folgende Zahlen als Normalmittelwerte an:

Normalmittel	für	Blut-Rest-N	0,25	g	pro	mille
»	»	» Harnstoff	0,20	»	»	»
»	»	» Kreatinin	15,0	mg	»	»
»	»	» Indikan	0,64	»	»	»

Vergleichen wir nunmehr mit diesen Normalwerten zunächst 11 Fälle von chronischer Azotämie, die in Tabelle 2 zusammengestellt sind. Bei Fall 10, einem Kranken mit Nierensklerose, besteht eine Azotämie mäßigen Grades. Trotz eines Rest-N von 1,20 g pro mille im Blut ist der Muskel-Rest-N nicht meßbar erhöht, findet sich vielmehr an der oberen Grenze der Norm. Hingegen ist bei entsprechender Erhöhung des Bluthamstoffs (Harnstoff immer aufgefaßt als Bromlaugen-N, berechnet als Harnstoff) der Muskelharnstoff beträchtlich, fast um das Doppelte erhöht. Es ist uns von den Retentionsstoffen des Blutes her bekannt, daß mit steigender Azotämie die prozentuale Anteilnahme des Harnstoffs am Rest-N wächst. Hier finden wir aber für den Muskel ein Verhalten, dem wir noch häufiger begegnen werden; es zeigt sich nämlich, daß nicht nur der Harnstoff stärker im Verhältnis zu den übrigen Rest-N-Komponenten wächst, sondern daß diese sogar an absolutem Werte abnehmen. Denn anders läßt sich die Tatsache nicht erklären, daß trotz fast fehlender Erhöhung des Gesamt-Rest-N der Harnstoffanteil desselben sich fast verdoppelt. Auf Kosten welcher Substanzen dieser Umbau des Rest-N-Komplexes vor sich geht, läßt sich zunächst nicht entscheiden; wenn ein Analogieschluß von den ähnlichen Veränderungen im Blute her gestattet ist, würde man vermuten, daß es die Aminosäuren im engeren Sinne sind, die zugunsten des Harnstoffs zurücktreten. Jedenfalls

scheint in diesen Fällen keine Reduktion des Kreatinins und Indikans vorzuliegen, denn ersteres ist im Fall 10 auch im Muskel beträchtlich, allerdings weniger als im Blut erhöht, letzteres — wieder entgegen den Angaben Bechers — sogar erheblich stärker als im Blut.

Tabelle 2.

Chronische Azotämien.

Nr.	Name	Diagnose	Organ	Rest-N g ‰	Harnstoff g ‰	Kreatinin mg ‰	Indikan mg ‰
10	Re.	Nierensklerose	Blut	1,20	2,34	71,4	2,56
			Muskel	3,11	4,55	66,0	4,3
11	Jo.	»	Blut	0,90	1,71	17,2	2,13
			Muskel	2,96	3,51	24,0	2,56
12	Hei.	Chronische Glomerulonephritis	Blut	—	2,77	214,2	12,8
			Muskel	—	3,87	90,1	12,8
13	May	Cystenniere	Blut	3,36	5,92	230,0	64,0
			Muskel	4,14	6,91	162,1	16,0
14	Ja.	Amyloidschrumpfniere	Blut	—	1,48	—	4,27
			Muskel	—	2,59	—	32,0
15	We.	Nierensklerose	Blut	1,30	2,14	44,4	10,7
			Muskel	3,14	3,39	71,4	3,2
16	Da.	Schrumpfniere Ca recti	Blut	2,13	3,94	114,2	8,0
			Muskel	2,87	4,42	68,9	8,0
17	Hu.	Nierensklerose	Blut	1,18	1,80	55,5	8,0
			Muskel	3,50	3,14	34,7	6,4
18	Hei.	»	Blut	1,79	3,61	200,0	6,4
			Muskel	3,50	4,42	150,0	21,3
19	Ber.	Schrumpfniere und Pyonephrose	Blut	1,74	2,54	64,5	16,0
			Muskel	2,73	3,03	57,1	10,7
20	Ke.	Chronische Glomerulonephritis mit akutem Nachschub	Blut[1])	3,47	7,16	125,0	16,0
			Muskel	4,76	6,33	76,9	3,2

Der nächste Fall 11 weist eine geringere Azotämie auf, verhält sich aber sonst dem eben besprochenen fast ganz analog. Mäßige Rest-N-Erhöhung im Blut, fehlende im Muskel, beträchtliche Vermehrung des Muskelharnstoffs, wenn auch entsprechend der geringeren Erhöhung des Blutharnstoffs, weniger als im vorigen Falle. Kreatinin-Erhöhung fehlt noch sowohl im Blut als im Muskel, das Indikan ist in beiden etwa gleichmäßig vermehrt. Im Fall 12, einer ziemlich hohen Azotämie, fehlen die Rest-N-Werte; der Harnstoff ist im Muskel

1) 5 Tage vor dem Exitus Rest-N 1,40; Harnstoff 2,80; Kreatinin 52,6; Indikan 6,4.

beträchtlich erhöht, wenn auch, und das verdient besonders hervorgehoben zu werden, weniger als im Fall 10, obwohl die Erhöhung des Blutharnstoffs hier größer ist. Der Indikanspiegel ist im Blut und Muskel gleich hoch, der Kreatininspiegel, der im Blut auffallend stark erhöht ist, ist es im Muskel sehr erheblich weniger. Der Fall 13 betrifft eine Cystenniere, bei der makroskopisch kaum noch Nierengewebe zu erkennen war, mit sehr starker Azotämie. Hier ist bei sehr hohem Blut-Rest-N zwar auch der Muskel-Rest-N sehr beträchtlich vermehrt, immerhin fällt aber auch hier wieder die Diskrepanz zwischen Muskel-Rest-N und Muskelharnstoff-Erhöhung auf; dieser ist um das dreifache, jener um $^1/_3$ des Normalen erhöht. Auch hier ist also die Harnstofferhöhung nur auf Kosten anderer Rest-N-Glieder möglich, auch hier aber nicht auf Kosten des Kreatinins und Indikans, denn beide sind, wenn auch erheblich weniger als im Blut, im Muskel vermehrt. Bei dem Fall 14 ist hervorzuheben, daß der Muskelharnstoff, im Vergleich zu den vorigen Fällen, entsprechend der Blutharnstofferhöhung verhältnismäßig wenig vermehrt ist, während das Indikan im Muskel eine ganz unverhältnismäßig starke Vermehrung aufweist. Der folgende Fall 15 reiht sich bezüglich des Rest-N und Indikans dem Fall 10 an; merkwürdig ist bei ihm, daß das Muskelkreatinin sehr hoch, das Muskelindikan sehr niedrig ist, im Verhältnis zu den entsprechenden Zahlen des Blutes. Der Fall 16 zeigt wieder schon mehrfach hervorgehobene Inkongruenzen zwischen Blut- und Muskelretention, Fall 17 ist durch einen verhältnismäßig hohen Rest-N-Wert, sowohl im Blut als besonders im Muskel, im Vergleich zum Harnstoff ausgezeichnet. Bei Fall 18 ist die Kreatinin- und besonders Indikanerhöhung im Muskel sehr groß, wobei zu bemerken ist, daß der relative Indikangehalt des Muskels den des Blutes um ein vielfaches übersteigen kann, während der Kreatiningehalt des Muskels bei nennenswerter Hyperkreatininämie immer erheblich unter dem des Blutes bleibt. Auch Fall 19 zeigt keine neuen Einzeltatsachen. Fall 20 weist die größte Azotämie dieser Reihe auf, und zwar war bei ihm die Azotämie in den letzten 5 Tagen vor dem Tode besonders stark angestiegen, ein Verhalten das in der vorigen Arbeit bereits erwähnt und auf toxischen Eiweißzerfall zurückgeführt wurde. Hier läßt sich nun mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, wenigstens für Rest-N und Harnstoff, zeigen, daß dieser akute prämortale Schlackenanstieg im Blut nicht auf Ausschwemmung aus der Muskulatur ins Blut beruht; denn der Rest-N-Gehalt der Muskulatur ist der höchste, der in dieser Reihe überhaupt beobachtet wurde, und der Harnstoffgehalt wird nur noch von dem

des Falles 13 etwas übertroffen. Die Erhöhung des Muskelkreatinins entspricht etwa nach unsern bisherigen Erfahrungen denen des Blutkreatinins, während der Indikangehalt des Muskels hier ein auffallend geringer ist, nur halb so hoch als der des Blutes 5 Tage vor dem Tode, also vor dem Einsetzen des akuten Schlackenanstiegs im Blut. Es liegt also in diesem Falle tatsächlich eine das Blut wesentlich bevorzugende Indikanvermehrung vor.

Zusammenfassend läßt sich über diese 11 Fälle von chronischer Azotämie sagen, daß die Erhöhung des Muskel-Rest-N erst bei beträchtlicher Steigerung des Blutrest-N einsetzt und immer in verhältnismäßig bescheidenen Grenzen bleibt; daß im Gegensatz dazu der Muskelharnstoff sich schon verhältnismäßig früh an der Azotämie beteiligt, und daß er bei stärkerer Azotämie besonders hoch steigen kann, so hoch, daß andere Rest-N-Bestandteile nicht nur keine entsprechende Vermehrung erfahren, sondern sogar in ihrer ursprünglichen Größe verringert werden. Das Muskelkreatinin erfährt bei wesentlicher Hyperkreatininämie eine wenn auch bescheidene Vermehrung, es bleibt stets hinter den Blutwerten zurück. Das Muskelindikan ist bei Hyperindikanämien gleichfalls immer vermehrt, hingegen ist das Verhältnis des Blutindikans zum Muskelindikan ein ziemlich regelloses, indem zuweilen das erstere, zuweilen das letztere erheblich stärker vermehrt ist, und zwar ist die relativ stärkere Indikanvermehrung etwa gleich häufig im Muskel und im Blut. Auch die Erhöhung des Harnstoffs und Rest-N der Muskulatur geht der des Blutes nicht vollkommen, wenn auch im großen ganzen parallel.

Die Befunde von akuten Azotämien sind naturgemäß weniger reichhaltig, da das Material hier viel spärlicher fließt; denn jede chronische Azotämie führt zum Exitus, aber nur wenige akute. So erklärt es sich, daß wir bisher nur über Muskeluntersuchungen in sieben Fällen von akuter Azotämie beim Menschen verfügen, von denen außerdem zwei, die in die ersten Anfänge unserer Versuche fielen, auch erhebliche Lücken besonders bezüglich der Rest-N und Harnstoffuntersuchungen aufweisen. Der Fall 21 (Tabelle 3) zeigt bei mäßiger Rest-N-Erhöhung einen die Norm nicht übersteigenden Muskel-Rest-N, dagegen entspricht die Erhöhung des Muskelharnstoffs etwa dem, was wir bei entsprechenden chronischen Azotämien gewöhnt sind. Das Blutkreatinin ist, wie bei akuten Azotämien üblich, kaum erhöht, im Muskel ist es normal. Das Blutindikan ist leicht erhöht, das Muskelindikan liegt an der oberen Grenze des normalen. Im Fall 22 ist nur das Kreatinin in Blut und Muskeln untersucht, im Blut mäßig erhöht, im Muskel an der oberen Grenze der Norm. Der Fall 23

zeigt als einziger einen höheren Kreatininspiegel im Muskel als im Blut, während der prozentuale Indikangehalt in beiden Geweben gleich hoch ist. Der Fall 24 zeigt ein ganz ähnliches Verhalten wie der Fall 21, Fehlen der Muskel-Rest-N-Erhöhung bei 1,26 g pro mille Blut-Rest-N, dagegen erhebliche Erhöhung des Muskelharnstoffs bei 1,90 g pro mille Blutharnstoff; das Kreatinin ist im Blut etwas erhöht, im Muskel liegt der Wert an der oberen Grenze der Norm, das Indikan schließlich ist im Blut erhöht, im Muskel nicht.

Tabelle 3.

Akute Azotämien.

Nr.	Name	Diagnose	Organ	Rest-N g ‰	Harnstoff g ‰	Kreatinin mg ‰	Indikan mg ‰
21	Pe.	Akute Glomerulonephritis	Blut	1,15	2,20	21,7	2,13
			Muskel	3,14	3,61	23,6	1,60
22	Sm.	»	Blut	—	—	50,0	—
			Muskel	—	—	46,0	—
23	Br.	»	Blut	—	—	108,0	12,8
			Muskel	—	—	148,0	12,8
24	Bu.	»	Blut	1,26	1,90	20,0	1,60
			Muskel	2,94	3,75	45,4	0,64
25	Scho.	»	Blut	1,09	1,90	20,0	1,60
			Muskel	5,88	5,66	23,8	1,28
26	Lü.	Akute Nierenvenenthrombose bei beginnender Amyloidschrumpfniere	Blut	1,71	3,49	105,0	8,0
			Muskel	3,47	4,81	66,0	21,3
27	Gr.	Sublimatniere	Blut	2,49	4,38	320,0	7,1
			Muskel	4,76	6,41	123,0	3,2
			Leber	3,47	6,41	—	3,2
			Niere	3,64	5,30	—	12,8
28	Kaninchen	»	Blut	2,49	4,31	52,6	8,0
			Muskel	5,88	7,79	59,2	16,0
			Leber	4,34	5,94	—	12,8
			Niere	4,34	5,52	—	21,3

Der Fall 25 verdient eine eingehendere Besprechung. Es handelt sich um einen 35jährigen Maler, dem vor 9 Jahren die linke Niere nach einem Sturz vom Gerüst exstirpiert worden war, und der vor 9 Tagen an einer akuten Glomerulonephritis erkrankt war. Am 1. März 1920 wurde er in schwerst urämischem Zustande eingeliefert, klagte über Atemnot, Kopfschmerzen, Erbrechen, hatte einen starken Fötor azotämicus und starke motorische Unruhe, war leicht benommen

und starb trotz aller therapeutischen Maßnahmen nach wenigen Stunden. Auf Grund des klinischen schwer urämischen Krankheitsbildes war eine hohe Azotämie von mindestens 3—4 g Harnstoff pro mille angenommen, doch ergab die chemische Untersuchung des kurz vor dem Tode entnommenen Blutes zu unserer Verwunderung nur 1,90 g pro mille. Die weitere Untersuchung der kurz nach dem Tode entnommenen Muskulatur deckte erst die Ursache für die Schwere der klinischen Urämie auf. In der vorigen Arbeit war bereits die Vermutung ausgesprochen worden, daß in denjenigen Fällen von Azotämie, die eine erhebliche Diskrepanz zwischen Höhe der Blutretention und Schwere der klinischen Urämie zeigten, eine abnorme Schlackenverteilung vorliegen müsse, indem nämlich die Höhe der Gewebsretention, nicht die der Blutretention, für die Schwere des klinischen Bildes maßgebend sei und der klinischen Urämie parallel gehen dürfte. Diese Vermutung findet nun in dem Fall 25 tatsächlich ihre Bestätigung. Bei einem Blut-Rest-N von nur 1,09 gr pro mille, bei dem wir sonst jede Erhöhung des Muskel-Rest-N vermißten, ist dieser gewaltig auf 5,88 g erhöht und erreicht damit mit den höchsten Wert, den wir überhaupt bisher feststellen konnten; ebenso zeigt sich gegenüber den bisher besprochenen Fällen eine erhebliche, wenn auch nicht so gewaltige Diskrepanz zwischen Blut- und Muskelharnstoff. Dabei ist das Kreatinin weder im Blut noch im Muskel erhöht, das Indikan verhält sich ganz anders als Rest-N und Harnstoff, es ist im Blut leicht erhöht, im Muskel nicht. Wir sehen also in diesem Falle, bei dem die Schwere der chemischen Azotämie der der klinischen nicht entspricht, erhebliche Rest-N und Harnstoffmassen, dagegen kein Indikan und Kreatinin, im Muskel abgelagert, und die Zusammensetzung des Muskel-Rest-N weist hier insofern Besonderheiten auf, als sein Harnstoffanteil gegenüber den bisher gefundenen Werten zurücktritt. In solchen Fällen wäre es natürlich noch von besonderer Bedeutung festzustellen, in welchem Grade sich die inneren Organe an der Retention beteiligen.

Bei dem Fall 26 handelt es sich um eine chronische Lungentuberkulose mit Nierenamyloidose im Stadium der beginnenden Schrumpfung, bei der es wenige Tage vor dem Tode infolge des allgemeinen Marasmus zu einer doppelseitigen Nierenvenenthrombose gekommen war, die eine fast totale Anurie und schnell ansteigende Azotämie zur Folge hatte. Hier entspricht das Verhalten vom Blut- und Muskel-Rest-N und -Harnstoff dem bisher charakterisierten Verhalten dieser Substanzen, das Muskelkreatinin ist wieder in erheblich geringerem Grade erhöht als das Blutkreatinin, während das Indikan sich wieder

umgekehrt verhält; der Indikanspiegel des Muskels ist fast dreimal so hoch wie der des Blutes.

Besonderes Interesse verdient der Fall 27, eine Sublimatvergiftung, die bereits in der vorigen Arbeit Erwähnung gefunden hat. Es war dort die Vermutung ausgesprochen worden, daß bei der Sublimatanurie im Gegensatz zur Steinanurie ein toxischer Eiweißzerfall vorliegt, eine Vermutung, die aber nicht bewiesen werden konnte, weil es nicht möglich war auszuschließen, daß bei der Sublimatvergiftung nur die Schlackenverteilung eine andere ist, indem sie das Blut stärker bevorzugt. Daß eine solche abnorme Verteilung zuungunsten der Muskulatur, die ja das Hauptschlackendepot nebst dem Blute darstellt, nicht vorliegt, läßt sich nunmehr durch den Fall 27 beweisen. Dem Blut-Rest-N von 2,49 g entspricht ein Muskel-Rest-N von 4,76 g, das ist einer der höchsten bisher überhaupt von uns beobachteten Werte; ebenso ist der Muskelharnstoff stark, aber etwa entsprechend dem Blutharnstoff erhöht. Die Kreatininzahl des Muskels stellt gleichfalls mit die größte unserer bisherigen Beobachtungen dar. Das Blutindikan ist verhältnismäßig stark erhöht, es ist über doppelt so hoch wie das des Muskels. Auch in Leber und Nieren sind die Harnstoff- und Rest-N-Werte hoch, doch fehlen uns hier bisher brauchbare Normalwerte von frischen, kurze Zeit nach dem Tode entnommenen Organen. Besonders hoch ist der Indikangehalt der Niere, der mit 12,8 mg pro mille den des Blutes und den der anderen Organe beträchtlich übersteigt.

Es gewinnt dieser Fall um so mehr an Bedeutung, als er in dem folgenden, einer experimentellen Sublimatvergiftung, seine volle Bestätigung findet. In mancher Beziehung sind sogar die Untersuchungsergebnisse des Falles 28 noch schlagender als die des eben besprochenen, wie gleich gezeigt werden soll.

Für die Verwertung von azotämischen Schlackenwerten beim Kaninchen war es zunächst erforderlich, für Muskel, Leber und Nieren, die bei diesen Tieren zur Untersuchung gelangten, Normalwerte festzustellen, da solche bisher in der Literatur fehlen. Für das Blut waren wir dieser Mühe enthoben, da wir aus früheren Untersuchungen wußten, daß die Blut-Rest-N-, Harnstoff-, Kreatinin- und Indikanwerte des Kaninchens denen des Menschen entsprechen.

Als Normalwerte fanden wir bei vier darauf untersuchten Kaninchen für den Muskel folgende Zahlen:

Rest-N zwischen 2,78 und 3,43 g, Harnstoff zwischen 2,09 und 2,58 g, Kreatinin zwischen 15 und 30,8 mg und Indikan zwischen Spuren und 0,64 mg pro mille.

Für die Leber ergab sich: Rest-N zwischen 1,82 und 2,38 g, Harnstoff zwischen 0,50 und 0,87 g, Kreatinin zwischen 11 und 30 mg, Indikan zwischen Spuren und 0,64 mg pro mille.

Für die Niere wurden folgende Zahlen gefunden: Rest-N zwischen 1,87 und 2,36 g, Indikan einmal 0,64, einmal 1,28 mg pro mille. Gleichzeitige Harnstoff- und Kreatininbestimmungen konnten wegen der geringen Menge des Untersuchungsmaterials nach der angegebenen Technik nicht ausgeführt werden.

Über das mit Sublimat vergiftete Kaninchen (Fall 28) seien kurz folgende Angaben gemacht: Das Tier wog am 12. November 1919 mittags 12 Uhr, als es in den Versuchskäfig gesperrt wurde, 1635 g, am 20. November, dem Schluß der Vorperiode, 1580 g. Während dieser achttägigen Periode schied das Tier durchschnittlich 0,485 mg Indikan täglich aus (schwankend zwischen 0,84 und 0,28 mg als äußersten Grenzen) und 0,433 g N (schwankend zwischen 0,30 und 0,53 g).

Am 20. November um 12 Uhr mittags erhielt das Tier 0,05 Sublimat intravenös und wurde am 24. November mittags in moribundem Zustande durch Entbluten aus der Carotis getötet. Die Urin-, N- und Kreatininausscheidung ist nebst dem Körpergewicht in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 4.

Datum	Urinmenge ccm	N g	Indikan mg	Körpergewicht g
20.—21.	134	0,39	0,86	1552 am 21. mittags
21.—22.	75	0,22	1,20	1425 » 22. »
22.—23.	23	0,12	0,37	1398 » 23. »
23.—24.	26	0,11	0,42	1332 » 24. »

Im Anschluß an die Sublimatvergiftung ist also das Körpergewicht um 248 g, d. h. um etwa 16 %, gefallen; die Indikanausscheidung ist trotz Abnahme der Urinmenge und des Konzentrationsvermögens in den ersten beiden Tagen gegenüber dem täglichen Durchschnitt vor der Vergiftung erheblich gestiegen, an den beiden letzten Tagen etwas unter diesen Durchschnitt gesunken, so daß im ganzen an den 4 der Vergiftung folgenden Tagen das Versuchstier 0,91 mg Indikan mehr ausgeschieden hat als durchschnittlich an 4 Tagen vor der Vergiftung, während die N-Ausscheidung an diesen 4 Tagen um 1,29 g hinter der des gleichen Zeitabschnitts zurückbleibt. Im Blut, in den Muskeln, der Leber und den Nieren ergibt sich aber gegenüber den oben angegebenen Normalwerten eine erhebliche Vermehrung von Rest-N, Harnstoff, Indikan und Kreatinin, wie Tabelle 3 zeigt. Die Gesamtblutmenge des Tieres betrug 95 ccm, das Gewicht der Leber

61 g, das der Nieren 24 g, das der gesamten Muskulatur, wenn man diese, wie üblich, zu 45% des Körpergewichts annimmt, 600 g. Die Zunahme von Rest-N, Harnstoff und Indikan in Blut, Leber, Nieren und Muskulatur beträgt also mindestens, wenn man die normalen Höchstwerte der Berechnung zugrunde legt:

	Rest-N g	Harnstoff g	Kreatinin mg	Indikan mg
für das Blut	0,10	0,37	3,10	0,64
für die Muskulatur	2,07	3,13	1,70	9,22
für die Leber	0,12	0,25	?	0,74
für die Nieren	0,04	?	?	0,44
insgesamt für diese Gewebe	2,33	(3,75)	(4,80)	11,04

Es folgt aus dieser Berechnung für das Indikan, daß in den vier Geweben eine Erhöhung der Indikanmenge um 11,04 mg stattgefunden hat, obwohl die Indikanausscheidung durch den Urin gegenüber der gleichen Zeitspanne der Vorperiode um 0,91 mg zugenommen hat. Diese Tatsache läßt sich nur so erklären, daß infolge der Sublimatvergiftung eine vermehrte Indikanbildung stattgefunden hat, wie ich dies auch schon früher angegeben habe. Dieses Versuchsergebnis steht daher wieder im Gegensatz zu dem von Becher, der beim nephrektomierten Hund eine vermehrte Indikanbildung nicht nachweisen konnte.

Das N-Defizit im Urin betrug gegenüber der Vorperiode 1,29 g; dem steht aber allein in den vier darauf untersuchten Geweben ein Rest-N-Überschuß von 2,31 g gegenüber, so daß auch die Menge des nicht koagulabeln N infolge der Sublimatvergiftung zugenommen hat. Eine solche Zunahme ist wohl nur durch die Annahme eines toxischen Eiweißzerfalls zu erklären, den Becher auch bei seinen nephrektomierten Hunden fand. Es wäre somit der toxische Eiweißzerfall, der in der vorigen Arbeit bei Sublimatvergiftungen nur als wahrscheinlich angenommen werden konnte, experimentell bewiesen.

Wir hatten in der voraufgehenden Arbeit auf einen toxischen Eiweißzerfall bei der Sublimatvergiftung des Menschen geschlossen, weil hier ein viel schnellerer Anstieg der Eiweißschlacken im Blute stattfindet als bei der Anurie infolge eingeklemmten Uretersteins. Es bestand also ein prinzipieller Unterschied zwischen der Anurie bei diffuser Nierenerkrankung und der bei gesunder Niere. Wir hatten diesen Unterschied darauf zurückgeführt, daß bei der erstgenannten Form der Anurie ein toxischer Eiweißzerfall vorliegt, bei

der zweitgenannten nicht. Wir bemühten uns nun, diese Verhältnisse im Tierexperiment nachzuahmen, ein Versuch, der, wie eben gezeigt wurde, für die Sublimatanurie erfolgreich war, für die mechanische Anurie aber mißlang. Die mechanische Anurie durch eingeklemmten Ureterstein beim Menschen suchten wir durch doppelseitige Ureterenunterbindung beim Kaninchen nachzuahmen. Herr Prof. Bickel vom Pathologischen Institut der Charité hatte die große Liebenswürdigkeit, diese Operation an einem Kaninchen auszuführen, wofür wir ihm auch an dieser Stelle unsern herzlichsten Dank aussprechen möchten.

Fall 29. Die Operation wurde am 10. November 1919 um 12 Uhr mittags bei dem 1550 g schweren Tier ausgeführt, das an den folgenden Tagen keinen schwerkranken Eindruck machte, aber immerhin bis zum 13. November 240 g an Gewicht abgenommen hatte. Nachdem am Abend des 13. keine Veränderungen zu beobachten gewesen waren, wurde das Tier am Morgen des 14. tot aufgefunden. Die gleich darauf vorgenommene chemische Untersuchung der Organe ergab:

Tabelle 5 (Fall 29).

	Rest-N g	Harnstoff g	Kreatinin mg	Indikan mg pro mille
Blut .	3,72	6,03	86,9	12,8
Muskel	6,72	9,06	76,8	21,3
Leber .	4,90	6,52	?	64,0
Niere .	5,04	7,12	?	64,0

Dieses Tier hat also einige bis höchstens 12 Stunden nach dem die Nierensekretion schädigenden Eingriff länger gelebt als das Sublimatkaninchen, dabei aber noch höhere Retentionswerte erreicht. Die Ursache dafür dürfte sein, daß es vollkommen anurisch war, während das Sublimatkaninchen einen wenn auch beschränkten Teil seiner Schlacken noch durch den Urin ausscheiden konnte. Jedenfalls aber kann keine Rede davon sein, daß das Tempo des Retentionsanstiegs hier ein langsameres wäre als bei dem Sublimattier, so daß die Analogie für die beiden Anurieformen des Menschen fehlt. Der Grund, warum sich dieses Kaninchen nach doppelseitiger Ureterenunterbindung prinzipiell anders verhält als ein Mensch mit Steinanurie, ist uns unbekannt. Wir dachten zunächst, daß womöglich die Niere infolge der Unterbindung geschädigt worden sei. Für diese Annahme ließ sich aber ein Anhaltspunkt nicht gewinnen. Unser Prosektor, Herr Prof. Versé, der die Liebenswürdigkeit hatte, die Nieren makroskopisch und mikroskopisch einer genauen Untersuchung zu unterziehen, fand beide Nieren stark geschwollen, Blutungen ins

Nierenbecken und Nierenparenchym, Schleimhaut des Nierenbeckens zum großen Teil erweicht und nekrotisch und mit grünlich-bräunlichen Massen (Harnsalzen) bedeckt; an den Tubulis und Glomerulis sonst keine pathologischen Veränderungen. Die Ungunst der äußeren Verhältnisse erlaubte es uns leider nicht, die Frage nach dem unterschiedlichen Verhalten zwischen der Stein- und reflektorischen Anurie des Menschen und dieser mechanischen Anurie des Kaninchens weiter zu verfolgen, so daß wir sie zunächst offen lassen müssen. Immerhin sei aber darauf hingewiesen, daß eine vollkommene Analogie zwischen der Steinanurie und der doppelseitigen Ureterenunterbindung nicht besteht, und daß die letztere einen erheblich gewaltsameren Eingriff darstellt.

Wenn wir die bisherigen Ergebnisse unserer vergleichenden Untersuchungen über die Blut- und die Gewebsretention zusammenfassen, so scheinen sie uns zu folgenden Schlußfolgerungen zu berechtigen:

Der Rest-N des Muskels steigt bei Azotämikern erst an, wenn der des Blutes eine gewisse Schwelle überschritten hat, die nach unserm bisherigen Material im allgemeinen bei etwa 1,7 g pro mille[1]) zu liegen scheint (im Fall 17 schon bei 1,18, im Fall 25 bei 1,09); ein Unterschied zwischen akuten und chronischen Azotämien ließ sich in dieser Hinsicht nicht feststellen, doch ist die Zahl der bisher untersuchten akuten Fälle noch verhältnismäßig gering. Eine Stütze für die Auffassung von Monakow, daß sich bei Niereninsuffizienz zunächst die Gewebsspeicher mit Schlacken füllen und dann erst ein Schlackenanstieg im Blute statt hat, ließ sich aus unsern Untersuchungen nicht gewinnen, vielmehr machen diese ein gegenteiliges Verhalten von Blut- und Gewebsretention wahrscheinlicher. Nur in einem Fall von akuter Glomerulonephritis, der bei schwerer klinischer Urämie eine verhältnismäßig geringe Azotämie aufwies, fand sich eine hochgradige Schlackenanhäufung im Muskel. Die prozentuale Zunahme des Muskel-Rest-N bleibt auch bei hohen Azotämien eine verhältnismäßig geringe, indem diese Zunahme beim Menschen stets, mit Ausnahme des eben erwähnten Falles 25, geringer ist als die des Blut-Rest-N. Verhältnismäßig am höchsten ist sie in einem Falle von Sublimatvergiftung, bei dem die Zunahme des Muskel-Rest-N pro mille fast $^3/_4$ der Zunahme des Blut-Rest-N pro mille beträgt, und in dem Falle 25, bei dem sie sogar mehr als das dreifache aus-

1) Becher (D. Archiv für klin. Med. 129) fand bei einem nephrektomierten Hund und einem Fall von Amyloidnephrose, der durch wochenlange große Harnstoffgaben künstlich azotämisch gemacht worden war, schon bei 1,5 bzw. 1,4 g ‰ Blut-Rest-N Erhöhungen des Muskel-Rest-N auf 3,51 bzw. 3,72 g ‰.

macht. Bei zwei Kaninchen, die durch Sublimatvergiftung bzw. doppelseitige Ureterenunterbindung anurisch gemacht waren, war die relative Rest-N-Erhöhung der Muskulatur etwa gleich hoch wie die des Blutes. Die absolute Rest-N-Zunahme in der Muskulatur läßt sich mit der des Blutes vergleichen, wenn man den Muskelwert pro mille mit sechs multipliziert, da das Blut 7—8 %, die Muskulatur 45 % des Körpergewichtes darstellt. Es ergibt sich dann, daß die absolute Zunahme des Muskel-Rest-N die des Blut-Rest-N nur bei hohen Azotämien übertrifft, während bei geringeren N-Retentionen auch absolut genommen die im Blut retinierte Rest-N-Masse größer ist als die in der Muskulatur aufgespeicherte. Ein vollkommener Parallelismus zwischen der Erhöhung des Blut- und Muskel-Rest-N in dem Sinne, daß bei gleichen Blut-Rest-N-Werten sich auch gleiche Muskel-Rest-N-Werte fänden, besteht nicht, eine ungefähre Übereinstimmung läßt sich jedoch feststellen, insbesondere wenn man bedenkt, daß der Muskel-Rest-N offenbar schon normalerweise, d. h. bei Nierengesunden, in weiteren Grenzen schwanken kann als der Blut-Rest-N.

Die einzelnen Komponenten des Rest-N verhalten sich verschieden.

Der Muskelharnstoff steigt schon bei Azotämien geringeren Grades an als der Muskel-Rest-N und erreicht auch höhere Grade. Eine Erhöhung des Muskelharnstoffs scheint im allgemeinen bei Bluthamstoffwerten von etwa 1,5 g pro mille aufzutreten, wenigstens fehlte sie bei einem Fall mit 1,49 g pro mille Blutharnstoff, war bei einem zweiten mit 1,71 Blutharnstoff, und bei weiteren mit 1,80 und 1,90 Blutharnstoff vorhanden. In solchen Fällen kann eine beträchtliche Vermehrung des Muskelharnstoffs ohne Erhöhung des Muskel-Rest-N vorliegen; aber selbst dort, wo letztere vorhanden ist, bleibt die Vermehrung des Muskelharnstoffs fast immer erheblich größer als seinem N-Anteil am Rest-N entspricht, so daß bei allen diesen Azotämien eine Umformung der Muskel-Rest-N-Struktur in dem Sinne angenommen werden muß, daß der Harnstoffanteil des Rest-N erheblich zunimmt, während dafür andere Rest-N-Glieder (Aminosäuren?) abnehmen. In diesem Sinne können wir der Ansicht von Marshall und Davis und französischer Autoren bis zu einem gewissen Grade zustimmen, daß der Harnstoff sich ziemlich gleichmäßig auf alle Organe verteilt; wenigstens ist seine Verteilung eine gleichmäßigere als die des gesamten Rest-N, des Kreatinins und Indikans. Ein vollkommener Parallelismus zwischen Blut- und Muskelwerten besteht aber auch nicht für den Harnstoff, vielmehr gilt hier das gleiche, was soeben für den Rest-N auseinandergesetzt wurde. In allen Fällen,

die überhaupt eine Erhöhung des Muskelharnstoffs zeigten, war die absolute Vermehrung des Harnstoffs in der Muskulatur beträchtlich größer als die im Blut.

Eine Vermehrung des Muskelkreatinins ließ sich nur bei Hyperkreatininämien höheren Grades nachweisen, auch war die Muskelkreatininerhöhung in solchen Fällen unregelmäßig; so war sie bei einer chronischen Hyperkreatininämie von 44,4 mg pro mille vorhanden, in einer anderen von 55,5 mg fehlte sie. Mit Ausnahme von Fall 15, 23 und 28 war bei nennenswerten Hyperkreatininämien der Kreatininspiegel des Blutes stets höher als der des Muskels, mit Ausnahme von Fall 23 war die relative Kreatininerhöhung im Blute stets höher. Aus diesen Angaben ergibt sich, daß das Verhältnis des Muskelkreatinins zum Blutkreatinin besonders großen Schwankungen unterliegt, wenn auch im allgemeinen die relative Kreatininvermehrung im Muskel erheblich hinter der des Blutes zurückbleibt. Ein deutlicher Unterschied in dem Verhalten von akuten und chronischen Hyperkreatininämien war nicht nachweisbar. Nur bei starken Hyperkreatininämien war das Muskelkreatinin so beträchtlich erhöht, daß die absolute Kreatininvermehrung der Muskulatur die des Blutes übertraf.

Das Muskelindikan fanden wir im Gegensatz zu den Anschauungen von Haas und Becher bei bestehender Hyperindikanämie mit Ausnahme von zwei Fällen — Nr. 21, bei dem es an der oberen Grenze der Norm lag, und Nr. 25 — stets erhöht. Doch war diese Erhöhung im Vergleich zum Blutindikan eine ganz unregelmäßige; etwas häufiger überwog die des Blutes. Bei einer Sublimatvergiftung beim Menschen überwog das Blutindikan, bei einer Sublimatvergiftung beim Kaninchen das Muskelindikan. Auch hier ließen sich keine Unterschiede im Verhalten akuter und chronischer Azotämien feststellen. Die absolute Indikanvermehrung war mit Ausnahme der Fälle 20, 21 und 25 in der Muskulatur höher, und zwar beträchtlich höher als im Blut. In den beiden Fällen von Sublimatvergiftung und bei einem Kaninchen mit doppelseitiger Ureterenunterbindung, bei denen auch Leber und Nieren untersucht wurden, waren im Gegensatz zum Rest-N und Harnstoff die Indikanwerte in den Nieren weitaus am höchsten.

Bei einer experimentellen Sublimatvergiftung am Kaninchen ließ sich sowohl ein toxischer Eiweißzerfall als auch eine vermehrte Indikanbildung nachweisen, so daß früher von mir erhobene Befunde von vermehrter Indikanbildung bei akuten Azotämien durch diesen Versuch eine neue Stütze erhalten.

Der Versuch, beim Kaninchen durch doppelseitige Ureterenunterbindung eine der menschlichen Steinanurie analoge Form der Anurie experimentell zu erzeugen, mißlang, da sich nach dieser Operation eine Anurie entwickelte, wie sie nach Sublimatvergiftung und nach doppelseitiger Nierenexstirpation auftritt, d. h. eine Anurie mit toxischem Eiweißzerfall. Es war bisher nicht möglich, die Ursache hierfür aufzufinden.

Ein endgültiges, abschließendes Urteil über das Verhältnis zwischen Blut- und Gewebsretention ist auf Grund des bisherigen Materials noch nicht möglich, hingegen sind zu diesem Zwecke weitere, ausgedehntere Reihenuntersuchungen erforderlich, die bei uns im Gange sind, und deren Inangriffnahme auch an anderen Arbeitsstätten uns wünschenswert scheint.

X.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Über Dauerverkürzung der gestreiften Warmblütermuskeln.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst-Liechtenstein-Spende.)

Von

A. Fröhlich und H. H. Meyer.

(Mit 2 Abbildungen und 7 Kurven.)

Die Muskelverkürzung, welche sich als Folge der Tetanusvergiftung einstellt, ist, solange nicht sekundäre und dann dauernde Formveränderungen des Muskels sich entwickelt haben, ein vom Zentralnervensystem veranlaßter und unterhaltener reversibler Zustand, den man als einen über die Norm gesteigerten Tonus bezeichnen kann: Damit soll gesagt sein, daß es die statische Einstellung ist auf eine geringere als die sonst eingenommene Länge.

Der Zustand hat die größte Ähnlichkeit mit der bei Ankylosen (pathologisch oder künstlich durch Gipsverband geschaffenen) und bei Dystrophien (1) beobachteten Muskelverkürzung: Innerhalb der statischen Verkürzung, d. h. der in der Ruhe eingenommenen Länge verläuft die dynamische Muskelkontraktion und Wiedererschlaffung wie gewöhnlich und zeigt kein verändertes Bild weder in dem Mechanogramm noch dem Elektrogramm. Diese Verkürzung selbst erscheint mithin als eine neue Gleichgewichtslage des Muskels, nicht aber als Ausdruck einer unstetig und unter Energieaufwand und Erwärmung betriebenen und den Ermüdungsgesetzen unterliegenden Kontraktion; und zwar um so weniger als bei den starrkrampfverkürzten Muskeln die zentralmotorische Innervation für willkürliche Arbeitskontraktion sogar mehr oder minder geschwächt ist.

Daß die Starrkrampfverkürzung eines Muskels allein von seinen tonischen Rückenmarkszentren ausgeht und abhängt, ist erwiesen

durch die folgenden Tatsachen: 1. örtliche Impfung im Rückenmark mit Tetanusgift macht in den segmental zugehörigen Muskeln die Verkürzung, und zwar nur in den zugehörigen; 2. Durchtrennung der motorischen Nerven hebt die Verkürzung auf, desgleichen die Kurare- und auch die Chloroformvergiftung; 3. der ganze Zustand ist reflektorisch bedingt: die Tonusvorrichtungen treten am tetanusvergifteten Nervensystem ungehemmt in Tätigkeit, wenn sie durch zuströmende Reize angeregt werden; grundsätzlich genügen die inneren stetigen Stoffwechselreize zur Erregung, denn auch nach Entfernung aller zentripetalen Bahnen kann der Tetanus hervorgerufen werden. Diese inneren Reize, nach v. Tschermaks Ausdruck »Zustandsinnervation (2)«, sind aber viel schwächer und bedürfen einer längeren Summation als die von der Peripherie kommenden; und unter diesen wiederum sind die tiefen Empfindungsreize im betroffenen Muskel (propriozeptive Reize nach Sherrington) die stärksten und am schnellsten wirkenden. Das folgt aus der Verzögerung und Abschwächung des lokalen Tetanus in einem Muskel nach Durchtrennung seiner sensiblen Nerven oder nach ihrer zentralen oder peripheren Betäubung.

Brunner (3) sah dies im tetanusvergifteten Muskelgebiet des Facialis nach vorgängiger Durchtrennung des zugehörigen Trigeminusastes; desgleichen am sensibel entnervten Hinterlauf des Kaninchens und auch ebenso am Frosch. Courmont und Doyon (4) stellten das gleiche am Hinterbein des Hundes fest, sowie am sensibel gelähmten Musculus sternomaxillaris des Pferdes. Wir selbst (5) haben den lokalen Tetanus beobachtet an dem völlig sensibelgelähmten Hinterbein der Katze, ebenso wie den typischen Strychnintetanus in einem von allen extero- und propriozeptiven Erregungen außer den chemischen Blutreizen völlig abgeschnittenen Rückenmarksteil eines Hundes. Autokratow (6) konnte bei Meerschweinchen den Starrkrampf auch durch Injektion einer 5%igen Kokainlösung in die Muskalmasse unterbrechen. Und neuerdings haben E. Meyer und L. Weiler (7) beim Menschen die tetanische Starre der Bauchmuskeln durch Injektion von 1%iger Novokainlösung in die Muskeln lösen können. Wir haben den Erfolg dieser lokalen Narkose geglaubt durch gleichzeitige Lähmung auch der motorischen Nerven deuten zu müssen, indes haben aber Liljestrand und Magnus (8) in einer sehr gründlich methodischen Nachprüfung die ganz überwiegende Bedeutung der Tiefenmuskelsensibilität für das Eintreten und Unterhalten des lokalen Tetanus dargetan und gezeigt, daß die peripher sensible Narkose der Muskeln durch kleine Novakainmengen genügen kann, um den lokalen Tetanus bei nicht zu starker Vergiftung völlig aufzuheben, auch ohne daß, wie wir angenommen hatten, die motorischen Muskelnerven zugleich gelähmt werden (9).

Der reflektorisch durch das Zentralnervensystem hervorgerufene und unterhaltene Verkürzungszustand des tetanusstarren Muskels be-

steht ohne Nachlassen, d. h. ohne Ermüdung und ohne die sonst obligaten chemischen, akustischen und elektromotorischen Begleiterscheinungen eines mit Energieaufwand verbundenen diskontinuierlichen Vorganges; er ist also grundsätzlich verschieden von einer aus rasch aufeinanderfolgenden Zuckungen summierten Dauerkontraktion, einem Muskeltetanus in der physiologischen Bedeutung des Wortes. Das ergibt sich aus dem chemischen und physikalischen Verhalten des starren Muskels: Glykogenspeicherung, Fehlen von Aktionsströmen (A. Fröhlich und H. H. Meyer 5, bestätigt von Liljestrand und Magnus 8, am Menschen von Semerau und Weiler 10).

Ähnliche Zustände sind bekannt unter anderen pathologischen Bedingungen, so der formerhaltende Tonus (Heilbronner 11) oder plastische Tonus (Sherrington 12) bei der Paralysis agitans und der Wilsonschen Krankheit, wobei »jede durch die Annäherung der Insertionspunkte eingeleitete Änderung der Form sofort durch die Fixationsspannung festgehalten wird« (vgl. Zingerle, Über Paralysis agitans 13).

Ein im wesentlichen gleicher[1]), wenn auch durch gleichzeitige reflektorisch tetanische Übererregbarkeit teilweise überdeckter Zustand von erhöhtem Ruhetonus, d. h. von stromloser ruhender Muskelverkürzung, findet sich bei der hemiplegischen Kontraktur. Nach Manns (14) Darstellung und, wie uns scheint, völlig zutreffender Deutung sind dabei die nicht gelähmten Antagonisten der ganz oder teilweise gelähmten Agonisten (der Beuger des Armes) hypertonisch, verkürzt; nach Mann verkürzt, weil zugleich mit der zerebralen motorischen Lähmung eines Muskels zwangsläufig auch der zerebrale Entspannungsapparat seiner Antagonisten außer Tätigkeit gesetzt wird, der Antagonist sich daher verkürzen muß. Diese Dauerverkür-

1) Nach Franks Darstellung (15) ist der Hypertonus der Paralysis agitans usw. von dem spastischen Tonus der hemiplegischen Pyramidenläsion grundsätzlich verschieden; das scheint uns insofern nicht zuzutreffen, als die hemiplegische Kontraktur, abgesehen und getrennt von der begleitenden Reflexsteigerung und dem daraus erwachsenden heftigen Anfangswiderstand bei passiver Bewegung, den gesteigerten Sehnenreflexen usw., doch einen ruhenden Verkürzungszustand bildet, der sich durch das Fehlen von Aktionsströmen als solcher erweist (Bornstein und Sänger 16); daß es sich in den von Bornstein und Sänger untersuchten Fällen um sekundäre, rein myogene Dauerkontraktur handelt, wie Frank annimmt, ist nicht erwiesen und, mit Rücksicht auf die wenigstens beim Menschen im chronischen Tetanus oder bei jahrelang bestehender hysterischer Kontraktur ungemein langsam, wenn überhaupt je sich einstellende myogene Festigung der Verkürzung, sogar wenig wahrscheinlich.

zung (Hypertonie) ist also eine neue Ruhelage des Muskels, innerhalb welcher er zu normalen Kontraktionen befähigt bleibt.

Ein ganz ähnliches Bild der Überschichtung und Mischung von plastischem Tonus mit reflektorischer Übererregbarkeit und daraus fließenden Spasmen und tetanischen Zitterbewegungen bietet die Enthirnungsstarre, die charakterisiert ist durch Unermüdbarkeit, durch nicht gesteigerten Energieverbrauch (Roaf 17), durch Mangel der Wärmeentwicklung (Bayliss 18) und, entsprechend sonstiger Tonussteigerung, durch Vermehrung des Kreatingehaltes (Pekelharing und Hoogenhuyzen 19).

Aktionsströme sind allerdings bei der Enthirnungsstarre von Dusser de Barenne (20) und von Buytendyck (21) beobachtet worden. Nach unserer Annahme sind sie superponiert. Nach Buytendyck sind die Saitenausschläge der im plastischen Tonus sich haltenden Muskeln ohnehin sehr klein und wachsen sofort bei jeder geringsten reflektorischen äußeren oder propriozeptiven (Dehnung) Erregung; stellenweise fehlen aber die Ausschläge des ruhigen Muskels ganz. Diese Versuche zeigen, daß trotz minimaler Wärmeentwicklung und mininalem Energieverbrauch noch deutliche elektrische Entladungen sich erkennen lassen: sie scheinen a fortiori zu beweisen, daß, wenn diese selbst ganz schwinden, auch ein Aufhören diskontinuierlicher Energievorgänge angenommen werden muß.

Daß durch Reizung mit Induktionsschlägen am isolierten alkoholvergifteten Froschmuskel noch eine »Zuckungswärme« gebildet wird, ohne daß eine merkliche Zuckung zustande kommt, hat Weizsäcker (22) gezeigt; ob dabei aber auch der Aktionsstrom geschwunden ist, wie bei den mit galvanischer Durchströmung erzeugten Dauerverkürzungen solcher Muskeln (Weizsäcker 23) ist noch nicht untersucht. Einstweilen wird man annehmen dürfen, daß Schwingungen der Aktionsströme bemerkbar sein können ohne merkliche, d. h. erkennbare oder meßbare Energiewechselstöße, nicht aber umgekehrt.[1]

Die reflektorische tonische Muskelverkürzung bei operativ enthirnten, im übrigen aber normalen Säugetieren würde ohne weiteres den Beweis liefern, daß das Zentralnervensystem eine physiologische Einrichtung besitzt, durch deren reflektorisch auslösbare Wirksamkeit eine jeweilig durch Kontraktion zustande gekommene Muskelverkürzung festgehalten oder festgestellt wird, d. h. nach Grützners (24) und v. Uexkülls (25) treffender Bezeichnung eine Sperrvorrichtung, die die gehobene Last unter Ausschaltung von weiterer Arbeitsleistung zu halten ermöglicht; sie würde es beweisen, wenn nicht dieser plastische Tonus dabei so innig mit tetanischen Reflexstößen

und tetanischer Muskelkontraktion verwoben wäre, daß seine Reindarstellung zur genauen Analyse nicht ohne weiteres restlos gelingt.

Sehr viel einfacher liegt die Sache bei der durch vorübergehende Ankylose mittels eines Gipsverbandes hervorgebrachten Beugerverkürzung: auch sie kommt reflektorisch zustande und stellt somit einen vom Zentralnervensystem zeitweilig in verkürzter Länge gesperrten Muskel vor (Fröhlich und Meyer 5). Daß aber auch ohne alle Kunstgriffe, d. h. bei der normalen Tätigkeit der quergestreiften Muskeln, eine solche, übrigens unwillkürliche Sperrung, vorübergehendes Festhalten in verkürzter Lage sich beobachten läßt, hat die Untersuchung Riegers gezeigt. Rieger (26) hat nur nicht untersucht, ob der in seiner Verkürzung gebremste Muskel unbewußt in tätiger physiologischer Tetanusverkürzung oder in einer untätigen Ruhelage sich befindet: Das ist aber gerade die für uns wesentliche Frage. Sie stellt sich uns auch bei dem Versuch der Erklärung, wieso die zahlreichen Haltemuskeln unseres Körpers, z. B. die Gesichts-, die Kiefer-, die Nacken- und Rückenmuskeln, in der Regel nicht nur ohne besonderen Willensantrieb, sondern auch ohne Ermüdung in verkürztem Zustande lange verharren und ihre Last halten.

Daß diese Muskeln bei absichtlich verstärkter Anspannung in gewöhnlichen ermüdenden und kraftverbrauchenden Tetanus geraten und dann auch die entsprechenden Aktionsströme zeigen[1]), ist selbstverständlich und entspricht auch unserer Beobachtung an den im Starrkrampf verkürzten Muskeln, die, ungereizt, keinen Strom, durch Dehnung gereizt aber die gewohnte Aktionskurve liefern.

Daß eine durch das Nervensystem bewirkte Sperrung, eine tonische, aber untätige Verkürzung, an glatten Muskeln beobachtet und genau untersucht worden ist, ist bekannt. Wir erinnern an die Erörterung von Grützner (24), an Uexkülls Untersuchungen über den Tonus (25) und an unsere eigenen Untersuchungen (27) am Schließmuskel der Malermuschel, durch die wir festgestellt haben, daß die Dauerverkürzung dieses Muskels ein stromloser Ruhezustand ist.

An diese Untersuchungen anknüpfend, haben wir auf das Vorkommen von Aktionsströmen die Kontrakturen geprüft, die bei dem Paarungsklammerreflex des Frosches, bei der Bulbokapninkatalepsie des Affen und bei kataleptischen Zuständen des Menschen bestehen.

1) Vgl. H. Piper, Elektrophysiologie menschlicher Muskeln, Berlin, Springer, 1912.

1. Klammerreflex.

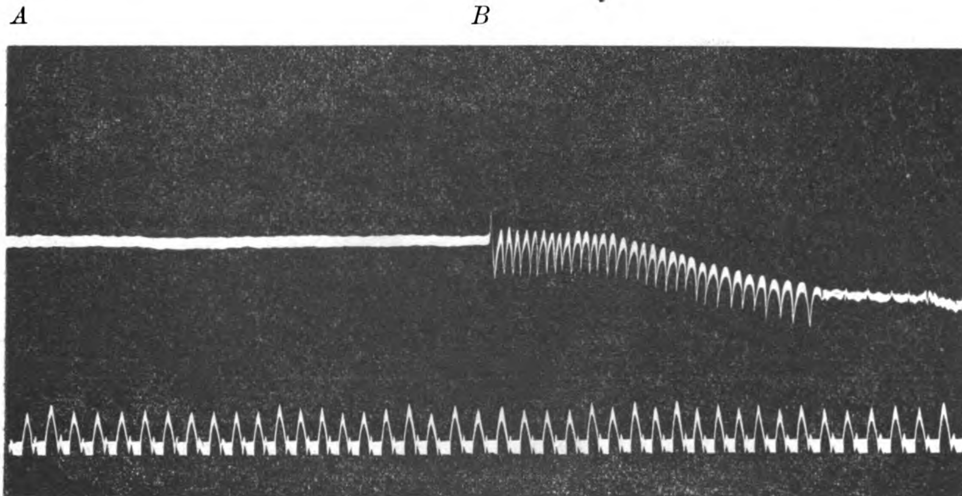
Die Versuche wurden im Frühjahr 1918 und 1919 an frisch gefangenen, gut klammernden, großen Temporarien ausgeführt; das Weibchen wurde entweder durch Eiskühlung beruhigt oder durch Kurarevergiftung unbeweglich gemacht, was den Umklammerungsakt in der Regel wenigstens 1 Stunde lang nicht störte. Dem klammernden Frosch wurde der Kopf vom Rücken des Weibchens vorsichtig abgehoben und die Haut unterhalb des Kehlkopfes durch einen Scherenschnitt quer durchtrennt; durch seitliche Schnitte ward ein möglichst großer Hautlappen zur Freilegung der Pektoralmuskeln abgetragen. Zum Schutz und zur Abdichtung gegen die Rückenhaut des Weibchens wurde eine dünne Gummihaut dazwischen geschoben, und zwischen Gummihaut und Pektoralmuskeln die beiden unpolarisierbaren Elektroden an den Muskel in einer Entfernung von $^1/_2$ cm voneinander angelegt. Indes waren die andauernden, zum Teil krampfhaft lebhaften Atembewegungen des klammernden Frosches sehr störend, sie verursachten starke rhythmische Stromstöße, die durch die Pektoralmuskeln zur Galvanometersaite liefen. Durch einen Kunstgriff konnte diese Störung beseitigt werden, nämlich durch ein stumpfes, etwa 1 cm dickes Glasrohr (Reagenzglas), das dem Frosch bis in den Magen geschoben wurde: Das Tier ließ sich dadurch so wenig wie durch die vorerwähnte operative Entfernung der Brusthaut in seiner Umklammerung stören, verhielt sich aber nun völlig bewegungslos wie hypnotisiert. Auch beim eisgekühlten, nicht kurarisierten Weibchen gelang die Hemmung der störenden Atembewegungen leicht durch Einführung eines schwächeren Glasrohres in den Schlund. Das Glasrohr wurde senkrecht durch ein Stativ festgehalten, so daß beide Frösche ebenfalls in senkrechter Stellung waren, das Männchen von unten auf die gebeugten Hinterbeine gestützt, das kuraregelähmte Weibchen von ihm frei, halb hängend gehalten.

Das Elektromyogramm, von den stark tonisch gespannten Pektoralmuskeln abgeleitet[1]), zeigte nun gar keine Aktionsströme, sondern das Bild einer völlig unbewegten Saite. Dem Frosch wurde dann während desselben Versuches durch eine vorher unter die Schenkelhaut geschobene Spritzenkanüle ohne Verrückung der Elektroden $^1/_5$ mg Strychninum nitricum subkutan injiziert: Nach etwa 10 Minuten wurde durch Berührung oder Erschüttern ein leichter Tetanus ohne Lösung des Klammerreflexes hervorgerufen, der von entsprechenden Aktionsströmen begleitet war (vgl. Kurve 1).

1) R. Kahn (28) fand bei Ableitung von der Streckseite der Oberarme klammernder Frösche ebenfalls Ruhe der Galvanometersaite.

Danach kann nicht bezweifelt werden, daß die Klammerkontraktur der Beugemuskeln im Klammerreflex eine Ruhelage, d. h. eine Sperrung der verkürzten Muskeln darstellt, analog dem tetanusstarren Muskel der Wirbeltiere oder dem gesperrten Schließmuskel der Malermuschel.

A *B*



→

Kurve 1. Versuch vom 8. IV. 1919. Temporarienpaar (♂ und ♀) im Klammer-Paarungsreflex. Ableitung von den stark tonisch gespannten Pektoralmuskeln der rechten Seite. Mehrere Minuten vor Beginn der Aufnahme waren dem Männchen $^1/_5$ mg Strychnin. nitr. unter die Rückenhaut gespritzt worden. Zunächst (von *A* bis *B*) unverändert ruhiges Klammern. Bei *B* werden durch Berühren einer Pfote klonische Zuckungen ausgelöst, die Vorderbeine aber klammern unverändert weiter. Zeit in $^1/_5$ Sekunden. Die Kurve ist von links nach rechts zu lesen.

2. Bulbokapninkatalepsie.

Das Bulbokapnin, ein in der Corydalis cava vorkommendes Alkaloid, hat eigenartige narkotische Wirkungen, unter denen besonders bemerkenswert die Erzeugung eines typisch kataleptischen Zustandes ist (Peters 29). Eine durch Bulbokapnin vergiftete Katze oder ein Affe hat für die Dauer von etwa 1 Stunde die Fähigkeit zu willkürlichen Bewegungen ganz verloren; das Tier ist wie eine Drahtpuppe, vollkommen willenlos, aber keineswegs gelähmt: Es verharrt in jeder Lage, die man ihm gibt, bleibt, mit den Vorderpfoten oder Händen an der Tischkante oder einer horizontalen Stange aufgehängt, eine Weile hängen und sinkt erst ganz allmählich unter Nachlassen des Griffes und der Armbeuger herunter. Alle zentralen Bewegungsantriebe sind gelähmt, damit aber sind allem Anschein

nach — ähnlich wie es Mann (14) von der spastischen Hemiplegie annimmt — auch die koordinierten Erschlaffungs- oder Entsperrungszentren der jeweiligen Antagonisten außer Tätigkeit gesetzt: Die Muskeln bleiben daher gesperrt, d. h. in jeder passiv gegebenen oder reflektorisch angenommenen Lage; nicht unähnlich der Enthirnungsstarre, wenn von ihren Reizerscheinungen, gesteigerten Reflexen und Zuckungen abgesehen wird.

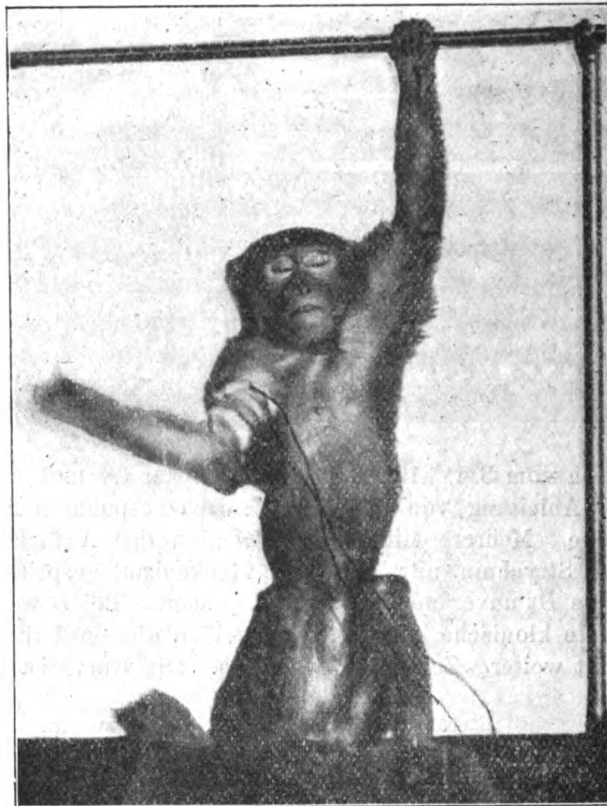
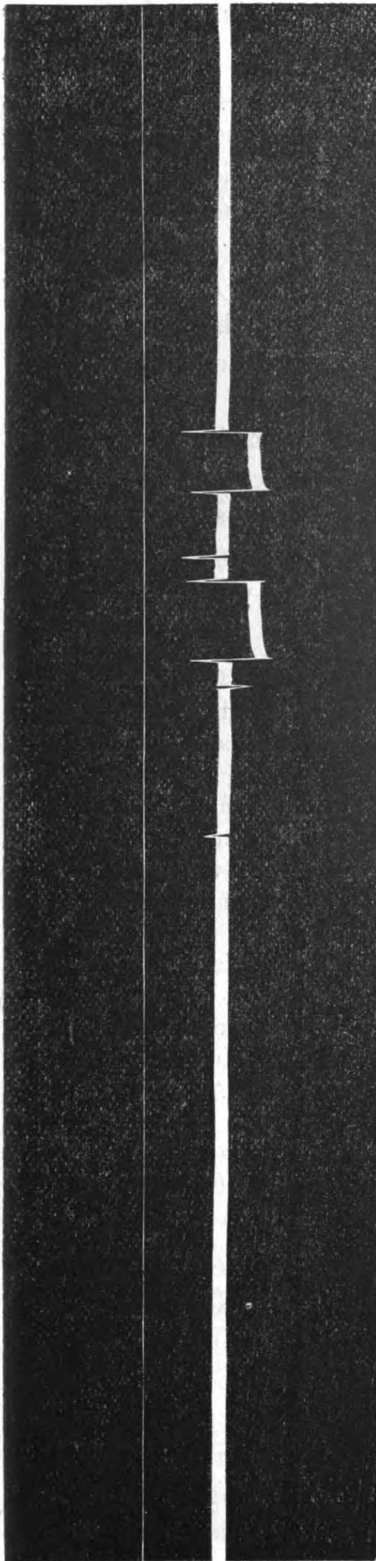
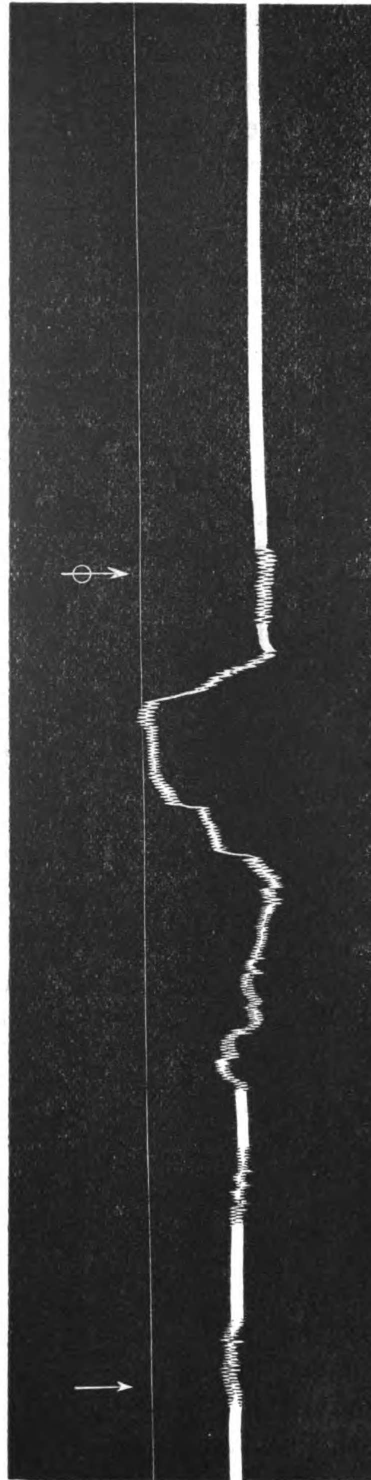


Abb. 1. Macacus rhesus in Bulbokapninkatalepsie nach s. c. Injektion von 0,1 Bulbocapnin. phosphoricum. Man beachte den charakteristischen Ausdruck des Gesichtes.

Wir haben beim Affen u. a. vom tonisch verkürzten M. biceps abgeleitet: bei rechtwinkelig gebeugtem Arm, d. h. horizontal gehaltenem Unterarm. Die Ableitung geschah von der rasierten unverletzten Haut mit breit aufgelegten Elektroden in einer Entfernung von etwa 2 cm. In der bezeichneten Verkürzungslage zeigt der ruhig gehaltene Muskel keinen Aktionsstrom. Bei jeder passiven Bewegung und bei der Belastung des Armes und dadurch vermehrten Spannung des Muskels zeigte sich der Aktionsstrom sogleich (vgl. Abb. 1, sowie Kurve 2 und 3).



Kurve 2. Versuch vom 8. I. 1917. Versuchsanordnung in Abb. 1. Macacus rhesus. Bulbokapninkatalepsie (0,1 Bulbocapnin. phosphoric. s. c.). Ableitung vom rechten Bizeps. Der rechte Arm wird frei nach vorn erhoben gehalten, der Vorderarm annähernd rechtwinklig gegen den Oberarm gebeugt. **Die Aufnahme erfolgte, als der Arm schon mehr als 15 Minuten unverändert so gehalten worden war.** In der Kurve zwei Empfindlichkeitseichungen. 1 Millivolt = etwa 6 mm.



Kurve 3. Fortsetzung der Kurve 2. Bei *A* passive Dehnung des M. biceps durch leichte Streckung des rechten Armes. Bei *B* wird der Vorderarm wieder losgelassen.

3. Psychotische und hypnotische Katalepsie.

Am Menschen haben wir zu unserem Bedauern gerade jene anhaltenden Kontrakturen, die uns die vorteilhaftesten zur Entscheidung der vorliegenden Frage gewesen wären, nicht zur Untersuchung erhalten können, nämlich hysterische Kontrakturen, wie sie namentlich auch im Kriege oft zur Beobachtung gekommen zu sein scheinen, oder auch die Dauerverkürzungen auf Grund von chronischen Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Indes liegen an chronisch Nervenkranken einschlägige, wenn auch nicht von unserem Gesichtspunkt aus angestellte Beobachtungen vor von Gregor und Schilder (30). Diese Forscher untersuchten die Aktionsströme, und zwar insbesondere mit dem Zweck ihren Rhythmus festzustellen, an den spastisch verkürzten Muskeln bei Kranken mit Pseudobulbärparalyse, mit Paralysis agitans, mit spastischer Hemiplegie, mit Katatonie. Es ergab sich, daß von den ruhenden, spastisch gespannten, d. h. verkürzten Muskeln, entweder überhaupt oder auf weite Strecken der Kurven kein Strom abzuleiten war.

Pseudobulbärparalyse, S. 283 der Mitteilung von Gregor und Schilder (30). Spastisch gespannter Quadrizeps: Von dem ruhenden Muskel heißt es »auf weite Strecken gelangen die Aufnahmen nicht«, d. h. also keine Zuckungen der Saite.

Paralysis agitans, S. 399 heißt es: Es ist uns auch nicht gelungen von dem ruhenden gespannten Muskel (Bizeps) Ströme abzuleiten. Vorher, S. 388: Die Ruhespannung ist in sämtlichen Muskeln vermehrt, die Muskelkonturen springen plastisch vor. Passiv gegebene Stellungen werden katalepsieartig festgehalten.

Spastische Hemiplegie, S. 411 bzw. 414: »Kontinuierliche Ruhespannungskurven konnten nicht erhalten werden.«

Katatonisches Zustandsbild mit Spannungen bei Dementia praecox, S. 435: »Es gelang uns nicht, von den kontrahierten Muskeln Ruheströme abzuleiten, wiewohl die Faust wiederholt ganz nach Art der hemiplegischen geballt erschien.«

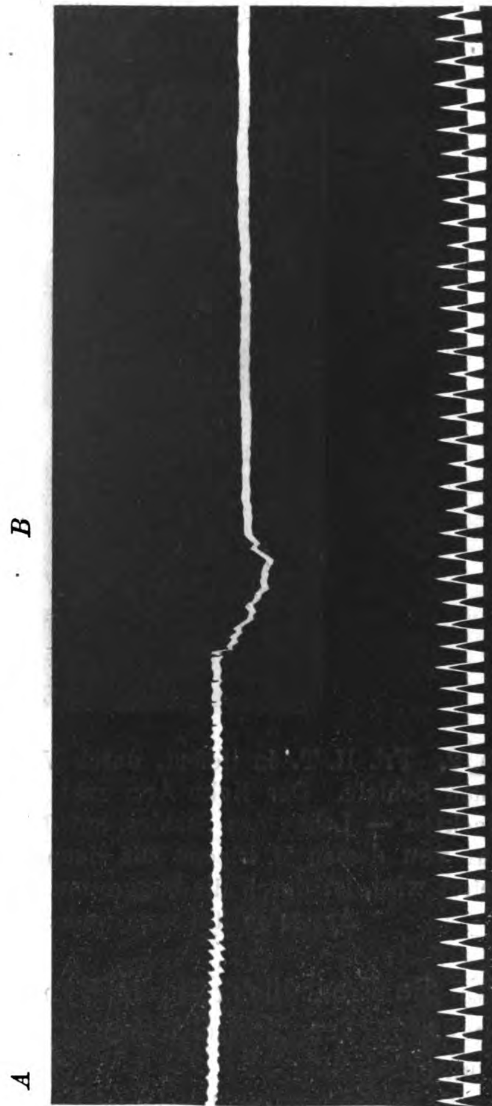
Von einem weiteren Fall stromloser neurogener Dauerkontraktur haben, wie vorher schon erwähnt, Bornstein und Sänger (16) bei einem Fall von amyotrophischer Lateralsklerose berichtet.

Wir haben zunächst die Muskelkontrakturen in einem Falle von Catalepsia e menstruatione untersucht; die 18jährige Kranke A. R. der psychiatrischen Klinik in Wien (Journ. Nr. 15939) zeigte die typischen Erscheinungen dieser Erkrankung: Flexibilitas cerea, keine spontanen Bewegungen, ausgenommen einige mimische; starke Salivation. Die am 14. Juli 1919 ausgeführte Untersuchung mit dem Saitengalvanometer ergab folgende Resultate: Die Ableitung vom M. deltoideus und cucullaris bei anhaltend nach vorn gestrecktem und er-

hobenem Arm zeigt fast völlige Saitenruhe (Kurve 4); die Ableitung vom M. quadriceps cruris läßt während des Erhebens des Unter-



Kurve 4. A. R. Katalepsie. Ableitung in Rückenlage vom linken M. deltoideus und cucullaris. Der gestreckte Arm wird dauernd nach vorn erhoben gehalten. Zeit in $^1/_5$ Sekunden.



Kurve 5. A. R. Katalepsie. Die Patientin sitzt am Rande eines Stuhles. Ableitung vom linken M. quadriceps cruris. Das im Kniegelenk rechtwinklig gebeugte Bein ruht auf dem Boden auf. Bei *A* wird das Bein gegen einen Widerstand im Kniegelenk gestreckt, von *B* ab nach Aufhören des Widerstandes im Kniegelenk gestreckt frei in der Luft gehalten. Zeit in $^1/_5$ Sekunden. Die Kurve ist von links nach rechts zu lesen.

schenkels deutliches Saitenzittern erkennen. Von dem Augenblick aber, als der erhobene Unterschenkel durch den verkürzten M. quadriceps dauernd frei gestreckt gehalten wird, erscheint die Saite nahezu ruhig (Kurve 5).

Wir haben ferner die kataleptische Muskelkontraktur untersucht in einem Falle von hypnotisch suggerierter Katalepsie an einem jungen Mädchen, dessen Eignung und Bereitwilligkeit zu dem Versuch Herr Dr. F. Winkler festgestellt hatte. Herr Dr. Winkler



Abb. 2. Frl. H. T. in tiefem, durch Verbalsuggestion herbeigeführten hypnotischen Schlafe. Der linke Arm ruht auf der — mit einem schwarzen Tuche bedeckten — Lehne des Stuhles, auf dem die Versuchsperson sitzt. Der linke Arm, von dessen M. triceps mit einem Elektrodenpaar zum verkürzten M. abgeleitet wird, ist durch die Suggestion des hinter der Versuchsperson stehenden Arztes in äußerste tonische Starre versetzt worden.

hatte die Freundlichkeit die Hypnose selbst herbeizuführen und die Suggestion der Muskelsteifigkeit des horizontal gestreckten Armes zu unterhalten.

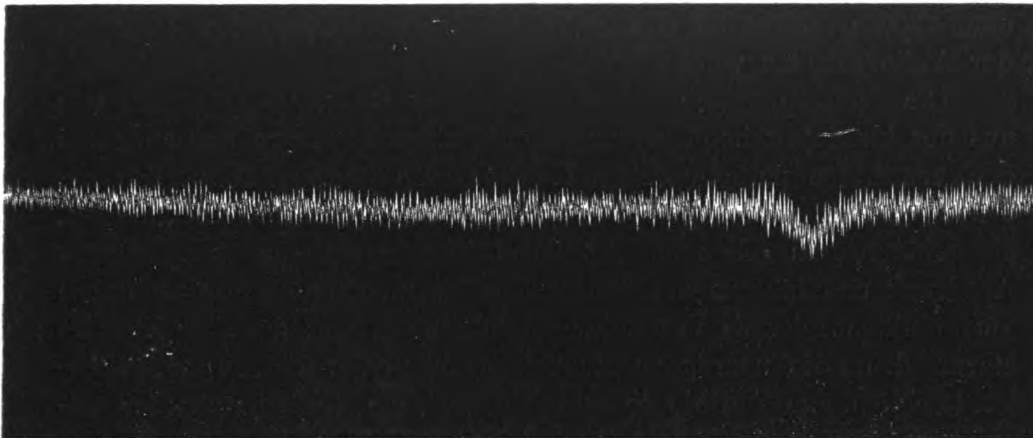
Es wurde vom M. triceps brachii abgeleitet.

Die Ableitung (Abb. 2) von dem in der Hypnose kataleptisch kontrahierten, mit dem Gewicht des steifgestreckten Arms belasteten Muskel hat eine nahezu ruhige, aber doch eben nicht ganz schwankungsfreie Saitenkurve geliefert (Kurve 6); ein Beweis, daß in dem

katatonisch gespannten Muskel nur sehr geringe, im Vergleich zur willkürlich bewußten (vgl. Kurve 7), ermüdenden Haltung verschwindende Erregungsvorgänge ablaufen, aber immerhin nicht absolute



Kurve 6. Die Versuchsanordnung geht aus Abb. 2 hervor. Frl. H. T. Hypnotische Katalepsie. Ableitung vom rechten M. triceps. Der rechte Arm wird als Folge der hypnotischen Suggestion steif horizontal gestreckt dauernd gehalten. Der Widerstand gegen passive Beugung ist kaum zu überwinden. Im linken Teile der Abb. 1 Eichungsmarken. 1 Millivolt = etwa 14 mm.



Kurve 7. Frl. H. T. Ableitung vom rechten Trizeps wie in Kurve 6, jedoch im wachen Zustand. Der Arm wird in ganz gleicher Weise steif horizontal gestreckt gehalten.

Ruhestellung herrscht. Das steht auch nicht im Widerspruch zu dem Erfolg von Charcots (31) bekannter Untersuchung über die mittels einfacher Gummikapselübertragung verzeichneten Muskelbewegungen des ausgestreckten Armes in hypnotischer Katalepsie: Die Kurve ist

dort eine fast gerade, d. h. aber doch auch in ganz schwachen, eben noch erkennbaren Wellen verlaufende Linie, die somit ein wenn auch nur ganz leises, vielleicht durch Puls und Atmung mitverursachtes Schwanken anzeigt; die dadurch bedingten leisen Spannungsänderungen dürften genügen, um reflektorisch leichteste Innervationsstöße — ähnlich nur noch viel schwächer als bei der Enthirnungsstarre — auszulösen, und bei der Ableitung zum Galvanometer jene minimalen Schwingungen zu veranlassen, wie wir sie in unserem Fall beobachtet haben.

Wir glauben durch unsere Untersuchungen, die Feststellung des stromlosen Verkürzungszustandes quergestreifter Muskeln, den Beweis erbracht zu haben, daß tatsächlich die schon vermutete, wenn auch von der herrschenden physiologischen Lehre nicht anerkannte Einrichtung im Zentralnervensystem besteht, die quergestreiften, durch willkürliche, unter Energieaufwand bewirkte Kontraktion verkürzten hypertonischen Muskeln auf einer beliebigen Verkürzungsstufe unter Aufhebung der äußeren und auch inneren Arbeit festzustellen, zu sperren, die Gliedmaßen also ohne nachweisbaren Kraftaufwand entgegen der Schwerkraft zu halten. Offenbar gilt dies aber nur für einen sehr eng begrenzten Wirkungskreis: Bei stärkerer als der durch die eigene Glied- und Körperhaltung bedingten Belastung versagt die Sperrung und muß durch Anhalten tetanischer Muskelarbeit unterstützt oder ersetzt werden, die sich sofort durch das Auftreten der Aktionsströme verrät.

Die Sperrapparate sind nicht auf das Gehirn beschränkt, wie aus der kataleptischen Sperrung, der Enthirnungsstarre und auch aus den erwähnten pathologischen Kontrakturen hergeleitet worden ist, sondern finden sich angelegt in der ganzen Länge des Rückenmarkes, sie gehören zum »Eigenapparat des Rückenmarkes« nach Edingers Ausdruck und hängen mit den zerebralen Sperrapparaten durch ihre »motonukleozeptiven« Verbindungen (32) zusammen; denn die Muskelstarre, d. h. die neurogene Muskelsperre bei der Tetanusvergiftung ist lediglich durch die rein örtliche, toxische Veränderung des zugehörigen Rückenmarksegmentes ohne Beteiligung des Gehirnes bedingt, und Analoges gilt bekanntlich auch vom Klammerreflex des Frosches.

So hat uns die Analyse und Erkenntnis der Tetanusvergiftung, die der Ausgangspunkt aller unserer einschlägigen Untersuchungen gewesen ist, zu einer nunmehr experimentell wenigstens teilweise begründeten, erweiterten und neuen Einsicht in die animale Muskelphysiologie geführt. Grützner hat bekanntlich nach ihrer verschie-

denen Zuckungsart zwischen Zuckungs- und Haltungsmuskel bzw. Muskelfasern unterschieden (vgl. H. Fischer 33); in der hier vorliegenden Untersuchung handelt es sich nicht sowohl um die Eigenart der Muskeln selbst, als um ihre eigenartige zentrale Innervation. Immerhin ist es nicht unwahrscheinlich, daß Muskeln, die vorwiegend als Haltungsmuskeln im Sinne von Grützner anzusprechen sind, mit wirksamerer Sperrungsinnervation mögen versehen sein, als reinere Zuckungsmuskeln. Dafür könnte die eingangs erwähnte Vorliebe der Tetanusstarre für solche Haltungsmuskeln, wie Masseteren, Nackenstrecker usw. angeführt werden.

Auf welchen Nervenwegen die Sperrung der Muskeln vermittelt wird, ist eine Frage für sich. Die im wachen, normalen Zustande willkürliche Beherrschung des Sperrens spricht nicht für die wesentliche oder gar alleinige Beteiligung vegetativer Nerven. Auch die Tetanusstarre, ebenso die Enthirnungsstarre ist von ihnen anscheinend unabhängig[1]). Wenn die unwillkürliche reflektorische Spannung, die als Brondgeestscher Tonus bekannt ist, und wenn vielleicht auch der Kontraktionsrückstand, den Rieger als Bremsung kennen gelehrt hat, der vegetativen Innervation der Muskeln zugeschrieben werden darf, so müßte das einen grundsätzlichen Unterschied zwischen diesem immerwährenden, gleichmäßigen Tonus und der je nach Bedürfnis und Umständen einsetzenden und wechselnden Sperrung bedeuten.

Literatur.

1. Jendrassik, Dtsche Ztschr. f. Nervenheilk. 1902, Bd. 22, S. 5/6. — 2. A. v. Tschermak, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 13. — 3. C. Brunner, Beitr. zur klin. Chir. 1892—1894, Bd. IX—XII. — 4. Courmont und Doyon, Arch. de physiol. Jan. 1893; Zusammenfassung ihrer Arbeiten in Le Tétanos, Paris, Baillière 1899. — 5. A. Fröhlich und H. H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1915, Bd. 79. — 6. Autokratow, Arch. de méd. expér. Sept. 1892, Bd. 4. — 7. E. Meyer und L. Weiler, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1525. — 8. G. Liljestrand und R. Magnus, Pflügers Arch. 1919, Bd. 176, S. 3/4. — 9. A. Fröhlich und H. H. Meyer, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 9. —

1). Tetanusstarre: Eigene Versuche und Versuche von Liljestrand und Magnus (a. a. O.); Enthirnungsstarre: Negrin y Lopez und v. Brücke (34). Immerhin fand Herr Heinz Hartmann bei unseren tetanusvergifteten Katzen eine merkliche Vermehrung des Kreatingehaltes im tetanusstarren Muskel:

Versuch 1 im normalen Muskel 0,25 %, im tetanischen 0,28 %,
Versuch 2 im normalen Muskel 0,28 %, im tetanischen 0,31 %,

was nach Pekelharing und namentlich nach O. Riessers Untersuchungen (35) auf eine aktive Beteiligung sympathischer Nerven deutet.

10. Semerau und Weiler, Zentralbl. f. Physiol. 1918, Bd. 33. — 11. Heilbronner, Dtsche Ztschr. f. Nervenheilk. 1908, Bd. 28. — 12. Sherrington, Quart. Journ. of exp. Physiol. 1909, Vol. 2. — 13. Zingerle, Jahrb. f. Psychol. u. Neurol. 1909, Bd. 14. — 14. Mann, Über das Wesen und die Entstehung der hemiplegischen Kontraktur, Berlin, Karger 1898. — 15. E. Frank, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 45 und 46. — 16. Bornstein und Sänger, Dtsche. Ztschr. f. Nervenheilk. 1914, Bd. 52. — 17. Roaf, Proceed. R. Soc. 1911, Vol. 83 und Quart. Journ. of exp. Physiol. 1912. — 18. Bayliss, Livre jubil. du Prof. Ch. Richet, Paris 1912. — 19. Pekelharing und Hoogenhuyzen, Ztschr. f. physiol. Chemie 1910, Bd. 64. — 20. Dusser de Barenne, Zentralbl. f. Physiol. 1911, Bd. 25. — 21. Buytendyk, Ztschr. f. Biol. 1913, Bd. 59. — 22. Weizsäcker, The Journ. of Physiol. 1914, Bd. 48. — 23. Derselbe, Münch. med. Wochenschrift 1919, Nr. 47. — 24. Grützner, Ergebnisse der Physiologie 1904, Bd. 3. — 25. v. Uexküll und Noyons, Ztschr. f. Biol. 1911, Bd. 56. — 26. Rieger, Untersuchungen über Muskelzustände, Jena, G. Fischer, 1906. — 27. A. Fröhlich und H. H. Meyer, Zentralbl. f. Physiol. 1912, Nr. 6. — 28. R. Kahn, Pflügers Archiv 1919, Bd. 177, S. 294. — 29. Fr. Peters, Pharmakologische Untersuchungen über Corydalisalkaloide, Diss., Marburg 1904. — 30. Gregor und Schilder, Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 1913, Bd. 1. — 31. Charcot, Neue Vorlesungen über die Krankheiten des Nervensystems, deutsche Ausgabe von Freud. Wien und Leipzig, Toeplitz & Deuticke 1886. — 32. M. Kaplan, Obersteiners Arb., 1916, Bd. 21. — 33. H. Fischer, Pflügers Arch. 1908, Bd. 125. — 34. Negrin y Lopez und v. Brücke, Ebenda 1916, Bd. 166. — 33. O. Riesser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1916, Bd. 80.

XI.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. Schwenkenbecher.)

Über die Auslösung intermediärer Kochsalzverschiebungen vom Zentralnervensystem aus.

1. Mitteilung.

Von

Privatdozent Dr. **W. H. Veil,**
Oberarzt der I. Medizin. Univ.-Klinik in München.

Die Frage vom Wesen des Diabetes insipidus tritt allmählich in eine entscheidendere Phase. Wir überblicken heute ein weiteres Gebiet der Möglichkeiten als noch vor wenigen Jahren. So kommt es, daß die vorübergehende fruchtbare Hypothese, als handle es sich primär um ein funktionelles Nierenleiden, zur Erklärung der Tatsachen nicht mehr ausreicht. Aber auch die moderne Theorie von der direkten ätiologischen Bedeutung der Hypophyse, wie sie von vielen Autoren mit fast blinder Einseitigkeit verfochten wird, wird der Wirklichkeit nicht restlos gerecht.

Von verschiedenen Gesichtspunkten ausgehend, suchten Aschner, Camus und Roussy, Leschke u. a. die hypophysäre Theorie zu widerlegen. Nach Aschner (1) kommt als Polyuriezentrum nicht die Hypophyse, sondern die Gehirnregion in der direkten Umgebung des dritten Ventrikels (Zwischenhirn) in Frage. Camus und Roussy (2) glaubten feststellen zu können, daß die Entfernung der Hypophyse nicht mit Polyurie einherging, daß also der Diabetes insipidus auf keinen Fall ein Symptom des A- oder Hypopituitarismus sei. Vielmehr sei immer die operative Verletzung der Hirnbasis der ausschlaggebende Faktor. Leschke (3) sammelte eine Anzahl klinischer Fälle von Hypophysenerkrankungen bzw. Zerstörungen und erwies, daß weder der Ausfall der gesamten Hypophyse noch der isolierte des Vorder- oder Hinterlappens an sich irgendwelche Störung der Harnabsonderung mit sich bringe. Andererseits ging aus vielen Krankengeschichten Gehirnkranker, bei denen das Symptom des Diabetes insipidus be-

stand, hervor, daß in allen diesen Fällen Zerstörungen am Zwischenhirn, sei es durch Verletzungen, Blutungen, Tumoren, Tuberkulose oder Entzündungen, vorlagen.

Auch W. H. Veil (4) wandte sich von vornherein gegen die einseitige Überschätzung der hypophysären Theorie und wies darauf hin, daß es zahlreiche klinische Fälle von Hypo- bzw. Apituitarismus gibt, bei denen das Symptom des Diabetes insipidus fehle, ferner daß die therapeutische Wirksamkeit des Hypophysenhinterlappenextraktes auf andere Momente als auf Ausfallssymptome von seiten der Hypophyse zurückzuführen sei.

Mehr und mehr drängt die Diabetes insipidus-Forschung auf die Annahme einer Reizung im Hypothalamus hin, wo sich vielleicht das bedeutsamste sympathische Zentralorgan befindet. Die Rolle der Hypophyse selbst scheint vorläufig noch am wenigsten geklärt. Daß aber auch ihr für den Wasserumsatz in den Geweben eine Bedeutung zukommt, ergibt sich einwandsfrei aus neuesten Versuchen aus dem Betheschen physiologischen Institut, wo Pohle (5) nach Hypophysenexstirpation am Frosche eine Steigerung des Wasserverbrauchs feststellte.

Bekanntlich gibt es nun aber neben dem Hypothalamuszentrum andere, wenigstens topographisch ihm untergeordnete Zentren, deren Entdeckung wir Claude Bernard (6) verdanken; sie liegen am Boden des vierten Ventrikels. Reizung einer bestimmten Stelle der Rautengrube ruft, wie wir durch die Versuche von Claude Bernard, Eckard (7), Kahler (8), Finkelnburg (9), Jungmann und Erich Meyer (10) wissen, Polyurie ohne Zuckerausscheidung hervor. Finkelnburg stellte fest, daß bei dieser Form der experimentellen Polyurie die Urinkonzentration für Kochsalz nicht gestört sei; Jungmann und Erich Meyer erweiterten dieses mehr negative Ergebnis durch die positive Feststellung, daß sogar die Konzentration für Kochsalz relativ und absolut gesteigert ist.

Diese Tatsache eines »Salzstichs« vom vierten Ventrikel aus gewährt nach verschiedenen Richtungen wichtige Ausblicke: Zunächst führte sie im Zusammenhang mit dem Ergebnis peripherer Sympathikusdurchschneidung, die denselben Effekt wie der zentrale Eingriff des Stiches hatte, nur mit der Besonderheit, daß die Polyurie in diesen Fällen eine einseitige blieb, zwingend zu der Annahme sekretorischer Nervenfasern in der Niere, wie sie durch Asher und seine Schule auf Grund ganz anderer Versuchsanordnungen gemacht werden mußte.

Zum anderen ergab das Ergebnis der experimentellen Polyurie vom vierten Ventrikel aus einen Gegensatz dieser Polyurie zum echten

klinischen Diabetes insipidus nicht nur bezüglich ihres Ablaufs, dessen akuter Charakter mehr mit äußeren Zufälligkeiten zusammenhängen mochte, sondern vor allem auch gerade durch die Eigentümlichkeit der hohen Kochsalzkonzentration. Ist man doch beim Diabetes insipidus niedere Kochsalzkonzentration und direkte Kochsalzeliminationsstörungen (Lichtwitz) zu finden gewohnt gewesen.

Erich Meyer (11) wollte deshalb die Einwände Finkelnburgs, die dieser auf Grund der Tatsache des »Salzstichs« gegen seine renale Diabetes insipidus-Theorie von der gestörten Konzentrierfähigkeit erhob, nicht gelten lassen und sah keine »Brücke« zwischen dieser experimentellen Polyurie und dem Diabetes insipidus.

Mir selbst zeigte die Analyse einer größeren Anzahl von echten Diabetes insipidus-Fällen, daß die Verhältnisse auch in der klinischen Erscheinungsform weniger einförmig liegen, wie angenommen wurde. Einerseits gibt es zwar die bekannten Fälle mit eingeschränkter und gestörter Kochsalzkonzentration und Elimination, andererseits aber — an Zahl wohl seltenere — Fälle mit normaler, ja sogar gesteigerter Kochsalzelimination. Diese beiden Gruppen eines Hypo- und eines hyperchlorurischen Diabetes insipidus verhalten sich auch in anderen Richtungen gegensätzlich. Als ausschlaggebend wurde von mir vor allem dies eine angesehen, daß der hypochlorurische mit Hyperchlorämie einhergeht, der hyperchlorurische mit Hypochlorämie. Diese Veränderung im Blute schien mir möglicherweise auch für das Zustandekommen der Polyurie als solcher, d. h. der Hydrurie, bedeutungsvoll sein zu können. War es doch denkbar, in ihnen die primäre Veränderung, die der renalen Funktion übergeordnet ist, zu sehen, sei es, daß sie auf nervösem Wege zustande kommt, sei es, daß sie der Ausfluß primärer allgemeinerer Gewebsstörungen und diesen parallel geordnet ist.

Das eine konnte man jedenfalls schon jetzt sagen: Ganz so beziehungslos, wie Erich Meyer es annahm, stehen experimentelle Polyurie vom vierten Ventrikel aus und Diabetes insipidus einander nicht gegenüber. Der ausschlaggebende Punkt der gestörten Kochsalzkonzentration und -elimination gilt nur für eine Form des Diabetes insipidus, nicht für alle.

Mittlerweile sind unsere Kenntnisse von der experimentellen Polyurie durch Leschke noch erweitert worden, ohne daß aber dieser Autor der fundamentalen Diskrepanz zwischen der Urinzusammensetzung bei der experimentellen Polyurie vom Hypothalamus und derjenigen vom vierten Ventrikel aus gerecht geworden wäre. Er streifte nur die Tatsache, daß bei der Zwischenhirnpolyurie eine

Herabsetzung der molaren Diurese vorläge, und aus seinen Kurven sind folgende Zahlen für das Kaninchen herauszulesen:

	Vor dem Stich			Nach dem Stich		
	Diurese	NaCl %	NaCl g	Diurese	NaCl %	NaCl g
Kurve 40	etwa 300	0,2	0,6	1100	0,025	0,275
Kurve 41	300	0,3	0,9	1200	0,05	0,6

Danach dürften wir also annehmen, daß wir es im Experiment mit ähnlichen Gegensätzen zu tun haben, wie ich sie für die Klinik feststellen konnte; bei der Zwischenhirnpolyurie: Oligochlorurie, bei der vom vierten Ventrikel her ausgelösten Polyurie: Polychlorurie.

Bestätigen sich diese Befunde weiterhin, so wäre damit die Brücke zwischen der experimentellen Polyurie und dem klinischen Diabetes insipidus hergestellt.

Nach alledem mußte als entscheidend erscheinen:

1. Mit welchen intermediären Kochsalz- und Wasserverschiebungen die experimentelle Polyurie einhergeht.

2. Ob gegebenenfalls intermediäre Verschiebungen auch dann nachweisbar werden, wenn ceteris paribus das Endorgan der Reizung, nämlich die Nieren, fehlen.

Diese erste Mitteilung soll von einer ersten Versuchsreihe handeln, deren Thema ausschließlich die experimentelle Polyurie vom vierten Ventrikel aus ist.

Die intermediären Veränderungen im Chlor- und Wasserwechsel bei der experimentellen Polyurie vom vierten Ventrikel aus bzw. beim »Salzstich«.

Jungmann und E. Meyer berichten, daß nach dem »Salzstich« eine geringfügige Blutverdünnung einsetzt, die am Ende der Polyurie einer ausgesprochenen Eindickung Platz macht.

Der negativen Wasserbilanz am Ende der Versuche entsprach eine damit völlig im Einklang stehende Körpergewichtsabnahme.

Bemerkenswert war ferner, daß Polyurie und Hyperchlorurie nicht ganz parallel zueinander verliefen. Die Hydrurie ging der Chlorurie im allgemeinen etwas voraus.

Eigene Versuche.

Methodisches.

Die Versuche wurden ausschließlich an Kaninchen angestellt, und zwar im allgemeinen bei Hafer- und Wasserfütterung. Die Tränkung geschah mit der Schlundsonde und betrug täglich 60 ccm. Die 24stündige Urinmenge wurde durch Auspressen der Blase genau abgegrenzt und Koch-

salzgehalt und spezifisches Gewicht täglich bestimmt. Das Kochsalzgleichgewicht war nach Ablauf von 3 Tagen im allgemeinen erreicht. Die Abgrenzung des Urins und Fütterung fand täglich um 11 Uhr a. m. statt. Zu dieser Zeit wurde dann auch stets der eigentliche Versuch begonnen. Von Fütterung und Tränkung wurde am Versuchstag Abstand genommen. Der eigentliche Versuch bestand nun zunächst darin, daß eine Carotis freigelegt wurde; sie diente als Blutquelle, und zwar in der Weise, daß sie nach ihrer möglichst weit distal vorgenommenen Unterbindung und nach Anlegung einer Froschklemme am proximalen Teile mittels feiner Schere eröffnet wurde; unter zeitweiliger Öffnung der Klemme wurde zwecks Blutentnahme das Blut in eine U-förmig gebogene Kapillare einfließen gelassen. Im Serum des so entnommenen Blutes wurde nun Kochsalz- und Eiweißgehalt, ersterer nach der Bangschen, letzterer nach der refraktometrischen Methode bestimmt. Nach der Blutentnahme wurde die Carotis neuerlich unterbunden und durch einen Seidenfaden kenntlich erhalten, sodann versenkt; die Hautwunde verschlossen. Für die ganze Manipulation sind 10 Minuten erforderlich. Daran schloß sich nun die übrige Operation je nach der Versuchsanordnung an.

Der »Salzstich« nach der Technik, wie sie Eckard und Jungmann ausgebildet haben: Freilegung der Rautengrube nach partieller Resektion des unteren Teiles des Okziput und Spaltung der Dura, dann Stich in Höhe des unteren Wurmendes, etwas seitlich von der Mittellinie in den Funiculus teres. Die Entnierung vom Rücken her retroperitoneal durch möglichst kleinen Schnitt, Luxation der Nieren und Abtragung. Alle diese Operationen stellen am Kaninchen ziemlich einfache Eingriffe dar, die am besten in leichter Äthernarkose ausgeführt werden. Sofort nach dem Hirnstich wurde die zweite Blutentnahme, zeitlich von diesem etwa 5—10 Minuten getrennt, ausgeführt, die dritte 1 Stunde, die vierte 3 Stunden, die fünfte 6 Stunden, die sechste 24 Stunden später.

A. Vorversuche.

1. Blutzusammensetzung und Körpergewichtsbewegung bei Blutentnahme aus der Carotis. Carotisfreilegung um 11,00 Uhr a. m.

Tabelle 1.

Datum	Zeit	Serum		Körpergewicht in g
		NaCl in %	Eiweiß in %	
15.VIII.1919	11 h 20′ a. m.	0,597	7,21	1560
	11 h 50′ a. m.	0,601	7,19	—
	12 h 50′ p. m.	0,605	7,25	—
	2 h 50′ p. m.	0,599	7,53	—
	5 h 50′ p. m.	0,617	8,00	1535
16.VIII.1919	11 h 00′ a. m.	0,604	7,9	1515
			Urin: Menge 40 ccm Spez. Gewicht 1027	NaCl 0,02%

2. **Blutzusammensetzung, Körpergewichtsbewegung und Urinausscheidung nach Freilegung der Rautengrube und Hirnstich an nicht spezifischer Stelle.** (Tabelle 2.)

Datum	Zeit	Serum NaCl in %	Serum Eiweiß in %
31. I. 1920	11^h 30′ a. m.	0,605	7,47
	Stich		
	12^h 10′ p. m.	0,599	6,86
	1^h 10′ p. m.	0,618	6,78
	3^h 10′ p. m.	0,594	6.82
	6^h 10′ p. m.	0,580	7,01
1. II. 1920	12^h 00′ mittags	0,596	7,25

Gesamtmenge des Urins 30 ccm; spezifisches Gewicht 1033; Chlor-Na 0,05 %; Anfangsgewicht 1900 g; Endgewicht 1865 g.

3. **Blutzusammensetzung und Körpergewichtsbewegung nach der Entnierung.** (Tabelle 3.)

Datum	Zeit	Serum NaCl in %	Serum Eiweiß in %	Körpergewicht in g
8. II. 1920	11^h 00′ a. m.	0,594	7,86	1750
	Entnierung			
	12^h 00′ mittags	0,599	7,42	—
	2^h 00′ p. m.	0,594	7,15	—
	5^h 00′ p. m.	0,590	7,55	1720
9. II. 1920	11^h 00′ p. m.	0,612	8,02	1690

B. Wirkung des Salzstichs am Nieren- und entnierten Tier.

1. **Wirkung am Nierentier.** (Tabelle 4.)

Bei kochsalzarmer Ernährung.

Datum	Zeit	Serum NaCl in %	Serum Eiweiß in %	Urin Menge in ccm	Urin Spezif. Gewicht	Urin NaCl in %	Körpergewicht in %
4. XII. 1919	—	—	—	54	1030	0,36	1590
5. XII. 1919	—	—	—	42	1033	0,15	1560
6. XII. 1919	—	—	—	38	1022	0,05	1565
7. XII. 1919	11^h 15′ a. m.	0,58	6,602				
	Salzstich						
	12^h 15′ p. m.	0,577	6,21				
	1^h 15′ p. m.	0,555	6,01				
	3^h 15′ p. m.	0,552	6,4	90	1010	0,32	—
	6^h 15′ p. m.	0,541	6,7				
	10^h 00′ p. m.	0,540	7,68				
8. XII. 1919	11^h 00′ a. m.	0,551	6,702				
10. XII. 1919	11^h 30′ a. m.	0,601	7,4	—	—	—	1430

Tabelle 5.

Bei kochsalzreicher Ernährung.

Datum	Zeit	Serum		Urin			Körpergewicht in g
		NaCl in %	Eiweiß in %	Menge in ccm	Spezif. Gewicht	NaCl in %	
6. VIII. 1919	—	—	—	206	1017	0,78	2500
7. VIII. 1919	—	—	—	220	1012,5	0,68	2450
8. VIII. 1919	$11^h 00'$ a. m.	0,633	6,02	350	1007	0,47	—
	Salzstich						
	$12^h 00'$ mittags	0,612	5,84				
	$1^h 00'$ p. m.	0,558	5,4				
	$5^h 00'$ p. m.	0,572	5,98				
9. VIII. 1919	$11^h 00'$ a. m.	0,660	6,42				2120

2. Wirkung am entnierten Tier.

Tabelle 6.

Datum	Zeit	Serum		Körpergewicht in g	Bemerkungen
		NaCl in %	Eiweiß in %		
7. I. 1920	$11^h 30'$ a. m.	0,605	7,2	2250	
	Entnierung und Salzstich rechts				Nystagmus rotatorius und starke Speichelsekretion.
	$1^h 25'$ p. m.	0,536	6,97	—	
	$3^h 00'$ p. m.	0,536	6,77	—	
	$4^h 00'$ p. m.	0,601	7,03	2190	
8. I. 1920	$11^h 00'$ a. m.	0,605	7,33	2125	
9. I. 1920	—	—	—	2067	

Tabelle 7.

Datum	Zeit	Serum		Körpergewicht in g	Bemerkungen
		NaCl in %	Eiweiß in %		
15. I. 1920	$11^h 30'$ a. m.	0,612	7,12	1970	
	Entnierung und Stich				Nystagmus rotatorius und Speichelsekretion.
	$1^h 30'$ p. m.	0,557	6,78	—	
	$3^h 00'$ p. m.	0,523	6,64	—	
	$5^h 00'$ p. m.	0,620	7,40	1920	
16. I. 1920	$11^h 00'$ a. m.	0,637	7,80	1780	

C. Erläuterung und Versuchsergebnisse.

Zur Feststellung der physiologischen Verhältnisse waren zunächst einige Vorversuche unerläßlich.

1. Vorversuch.

Das Blutserum ist, wie sich aus der Analyse des Carotisblutes ergibt, in seinem Kochsalzgehalt während 24 Stunden recht gleichmäßig zusammengesetzt. Die Tagesschwankungen sind geringfügig. Der Eiweißgehalt dagegen läßt eine gewisse Zunahme erkennen, was wohl durch Eindickung des Blutes infolge Wasserverlustes durch 24 stündiges Dursten zu erklären ist.

2. Vorversuch.

Die Freilegung des Gehirns an sich und Ablaufenlassen des Liquor cerebrospinalis sowie Verletzung des Gehirns durch Stich sind für die Blutzusammensetzung im wesentlichen irrelevant. Der Stich ist in dem der Tabelle 2 zugrunde liegenden Versuch etwas unterhalb der Stelle des Salzstiches und seitlich der Stelle des Zuckerstiches geführt worden. Glykosurie und Polyurie traten dabei nicht auf. Bemerkenswert ist aber trotzdem eine gewisse Blutverdünnung im Anschluß an die Operation, deren Grund vorläufig nicht ersichtlich ist.

3. Vorversuch.

Die Entnierung ist im Laufe der nächsten 6 Stunden ohne jeden nennenswerten Einfluß auf Eiweiß- und Kochsalzgehalt des Blutserums. Dagegen beeinflußt sie — wohl auf dem Wege über den allgemeinen Stoffwechsel — das Körpergewicht stark depressorisch.

1. Hauptversuch.

Die eigentlichen unter B dargestellten Versuche ergaben nun im Gegensatz zu den Vorversuchen spezifische Besonderheiten vor allem im Kochsalzgehalt des Serums; auch der Eiweißgehalt verhält sich gesetzmäßig; da aber analoge Bewegungen sich auch in den Vorversuchen ergeben hatten, so seien sie zunächst nicht in den Vordergrund gestellt.

Aus der Tabelle 4 ist zunächst die Polyurie mit 90 ccm Urin gegenüber etwa 40 an den Vortagen, und die Polychlorurie mit 0,23 % gegenüber 0,05 % am Vortage und damit der positive Effekt des Salzstiches ersichtlich.

Ähnliche Verschiebungen der Ausscheidungsverhältnisse im Anschluß an den Stich weist auch der in Tabelle 5 dargestellte Versuch auf, der bei kochsalzreicher Ernährung des Tieres vorgenommen wurde.

Aus beiden Versuchen geht hervor, daß schon kurze Zeit nach dem Hirnstich die Kochsalzkonzentration des Serum abfällt, und zwar auf Werte, die deutlich unter dem sonst von mir am Kaninchen beobachteten Niveau liegen. Es tritt eine ausgesprochene, nicht nur relative, sondern absolute Hypochlorämie ein.

Gleichzeitig läßt sich im Serum eine Verdünnung durch Wasserzustrom feststellen, der nach 24 Stunden eine beträchtliche Eindickung folgt.

Während wir also im Urin eine Ausschwemmung von Wasser und Kochsalz finden, nimmt der Gehalt an Kochsalz im Blute ab, der an Wasser zunächst zu, um später einer Eindickung Platz zu machen. Auf den ersten Blick würden diese Verhältnisse durchaus verständlich erscheinen: Infolge der vermehrten Kochsalzausscheidung im Urin verarmt das Blut an Kochsalz; infolge der vermehrten Wasserausscheidung verdünnt es sich mittels Gewebswassers, das automatisch nachgezogen wird, wie wir das bei der Ausscheidung von Anasarka am rekonvaleszenten Herz- oder Nierenkranken sehen bzw. aus den Tatsachen so erklären, und nach der Ausscheidung des überschüssigen Gewebswassers resultiert die Eindickung des Blutes.

2. Hauptversuch.

Die aprioristische Annahme entspricht nicht der Wirklichkeit. Das geht aus dem Ergebnis des Versuchs des Hirnstiches am entnierten Tiere hervor.

Noch wesentlich drastischer als am Nierentiere tritt hier die Hypochlorämie in die Erscheinung, und zwar mit dem Unterschied, daß sie rascher abklingt als beim Nierentiere. Die Blutverdünnung ist geringfügiger, aber vorhanden.

Aus der Körpergewichtskurve für die Wasserbewegungen Schlüsse zu ziehen verbietet sich, da wir auch am entnierten Tier ohne Stich (3. Vorversuch) ähnliche Gewichtsabfälle feststellten.

Nach dem »Salzstich« tritt also eine Hypochlorämie und eine passagere relative Hydrämie ein. Diese Ereignisse, speziell die Hypochlorämie, beruht nicht auf der renalen Funktion.

Wir haben es mit einer Tatsache von grundsätzlicher Wichtigkeit zu tun. Zeigt sie doch, daß auf nervösem Wege und unter Umgehung des osmotischen Regulationsapparates der Niere der mineralische Stoffwechsel direkt beeinflußt werden kann.

Wir kennen den weiteren Weg, den der Nervenreiz zu diesem Endeffekt nimmt, nicht, müssen aus der von Jungmann und Erich Meyer beigebrachten Tatsache, wonach er über den Splanchnikus verläuft, mutmaßen, daß es sich um bestimmte vasomotorische Wirkungen handelt. Inwieweit hier vielleicht Nebennieren einflüsse mit hineinspielen, bliebe noch zu untersuchen. Auch die eventuelle Auslösung des Phänomens vom peripheren Nerven aus muß aus äußeren Gründen späteren Experimenten vorbehalten bleiben.

Hier sei nur zunächst an die Hypochlorämie erinnert, wie wir sie als Theocinwirkung finden und wie sie vom Verfasser in Gemeinschaft mit Paul Spiro (12) seinerzeit analysiert wurde. Man möchte versucht sein, in der Hypochlorämie nach dem »Salzstich« das Analogon zu der Theocinhypochlorämie zu erblicken, wobei nur der Reizmodus ein anderer — im einen Fall ein mechanischer, im anderen ein chemischer — ist. Schwierigkeiten bereitet dieser Auffassung nur der Gegensatz, der in der Wasserkurve des Blutserums hier und dort liegt, beim »Salzstich« Blutverdünnung, nach Theocin Bluteindickung. Entscheidend aber kann dieser Unterschied nicht sein; denn er könnte seine Erklärung im allgemeinen Verhalten des Blutdruckes finden, dessen Untersuchung aus äußeren Gründen leider unterbleiben mußte. Daß aber gerade ihm hochwichtige Einflüsse auf die Konzentration des Blutes an Wasser zukommt, und daß er andere vasomotorische Wirkungen überdecken kann, ist seit den wichtigen Untersuchungen Donaths (13) über den Einfluß des d-Suprarenins bei Nebennierenexstirpation bekannt, aus denen ein direkt gegensätzliches Verhalten der Blutkonzentration auf die intravenöse Injektion von d-Suprarenin bei nebennierenexstirpierten Katzen hervorgeht, je nachdem eine akute Blutdrucksteigerung den sonst physiologischen, als Wirkung eines dauernden Überschusses von wirksamer Nebennierensubstanz resultierenden Übertritt von Flüssigkeit nach dem Blute verhindert. Die Analogie der Theocinwirkung zum »Salzstich« erstreckt sich ja nicht nur auf die Hypochlorämie, sondern auch auf die völlig analoge Nierenwirkung bezüglich Polyurie und Polychlorurie.

Die Übereinstimmung der Theocin- mit der »Salzstichwirkung« gewinnt auch noch von anderen Gesichtspunkten aus eine Betonung und Bedeutung.

Ehe diese Beziehungen verständlich gemacht werden können, muß auf das Verhältnis des »Salzstiches« zum klinischen Diabetes insipidus eingegangen werden: Ohne weiteres ist ersichtlich, daß die Vorgänge beim Salzstich mit derjenigen Form des Diabetes insipidus übereinstimmen, die ich als hypochlorämische Gruppe abgetrennt habe, nur mit dem Unterschied des Dauerzustandes im letzteren Fall im Gegensatz zu dem passageren Zustand im Experiment. In eben dem Gegensatz, in dem diese Form des Diabetes insipidus zu der hyperchlorämischen steht, scheint nach den Kurven Leschkes der Salzstich vom vierten Ventrikel aus zum Hydruriestich vom Mittelhirn aus zu stehen. In einer zweiten Mitteilung sollen später die intermediären Vorgänge des Hydruriestichs behandelt werden. Der

Schluß scheint mir jedenfalls nahe zu liegen, den hypochlorämischen Diabetes insipidus als Diabetes insipidus mit Läsion am Boden des 4. Ventrikels anzusehen und zum hydrurischen Diabetes insipidus mit verringerter Kochsalzkonzentration im Urin in Gegensatz zu bringen. Ich habe ihn bisher einmal angeboren, das zweitemal als Folge einer Encephalitis saturnina, das drittemal als Folge einer Lues, die wahrscheinlich eine sonst kaum hervortretende Encephalitis luetica bedingte, beobachtet.

Auch an dieser Stelle möchte ich aber die Beobachtung mitteilen, daß eine ganz direkte Parallele des Tierexperiments auch beim Menschen beobachtet werden kann; in einem Falle von Hypertonie mit epileptiformen Anfällen sah ich einen solchen Anfall mit einer kurzdauernden Polyurie vom Typus der vierten Ventrikelpolyurie (Hyperchlorurie, Polyurie, Hypochlorämie) einhergehen.

Was nun die Beziehungen der Theocinwirkung zu dieser Form des hypochlorämischen Diabetes insipidus angeht, so möchte ich eine gewisse Bedeutung der Tatsache beilegen, daß gerade der hypochlorämische Diabetes insipidus, wie ich an anderer Stelle ausgeführt habe, mit starker Theocinreaktion verbunden ist, während beim hyperchlorämischen hydrurischen Diabetes insipidus Theocin weniger wirksam erscheint. Hier besteht ein gewisser Gegensatz zwischen Theocin und Hypophysin, letzteres ist ziemlich einseitig beim hyperchlorämischen Diabetes insipidus wirksam, während seine Darreichung beim hypochlorämischen Diabetes insipidus kaum eine Reaktion auslöst.

Nähmen wir an, daß die Theocinwirkung auf einer das Sympathikuszentrum des vierten Ventrikels bzw. irgendeine Stelle der Sympathikusbahn treffenden Reizung beruht, so verstünden wir, daß der chronische Reizzustand desselben Systems — wie ihn der hypochlorämische Diabetes insipidus darstellt — durch Theocin noch verstärkt wird. Gerade die ausgesprochene Theocinreaktion beim hypochlorämischen Diabetes insipidus würde als Bestätigung der engen Verwandtschaft zwischen Theocin- und Salzstichwirkung gedeutet werden können. Es wäre von großer Wichtigkeit, gerade von diesem Gesichtspunkt aus auch die Hypophysinwirkung zu analysieren.

Die Hypochlorämie als mitwirkende Ursache an der Polyurie anzusehen, wie ich auf Grund der klinischen Erfahrungen über eine besondere hypothetische Gewebsanomalie von hypochlorider und wässeriger Beschaffenheit als möglich angesehen hatte, verbietet sich, solange die intermediären Vorgänge bei der Splanchnikusdurchschneidung nicht klarliegen.

Literatur.

1. Aschner, Pflügers Archiv 1912, Bd. 146. Berliner klin. Wochenschr. 1916, Nr. 28. — 2. Camus und Roussy, Compt. rend. soc. biol. 1913, S. 483 und 628. — 3. Leschke, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 87, Hft. 3 u. 4. — 4. W. H. Veil, D. Archiv f. klin. Med., Bd. 119; Bioch. Zeitschr., Bd. 91, S. 318. — 5. Pohle, in Pflügers Archiv 1920, im Erscheinen begriffen. — 6. Claude Bernard, Leçon sur la physiol. et pathol. du système nerveux, Paris 1858, S. 398. — 7. Eckard, Beiträge zur Anat. u. Physiol. 1869—1872, Bd. 4—6; Zeitschr. f. Biol. 1903, S. 1903. — 8. Kahler, Prager med. Wochenschr. 1885, Nr. 51. — 9. Finkelnburg, D. Archiv f. klin. Med. 1907, Bd. 91, S. 345. — 10. Jungmann und Erich Meyer, Arch. f. exper. Path. 1914, Bd. 73. — 11. Erich Meyer, Schlußwort zu seinem Vortrag. Verhandlungen d. Kongresses f. innere Med. 1913. — 12. W. H. Veil und Paul Spiro, Münchener med. Wochenschr. 1918. — 13. Donath, Arch. f. exper. Path. und Pharm. 1914, Bd. 77, S. 1.

XII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg an der Lahn.

Superposition der Zuckungen und Tetanus am Froschherzen durch Abkühlung.

Von

Prof. Dr. **Ernst Frey**,
Assistent am Institut.

(Mit 6 Kurven im Text.)

Als ich im Herbst mit der Beobachtung von Vergiftungen beschäftigt war, welche dem Herzen die Fähigkeit zu Superposition und Tetanus verleihen, und wir wegen Kohlenmangels gezwungen waren, möglichst mit der Heizung zu sparen, machte ich die Beobachtung, daß abgekühlte Froschherzen auch ohne Zufuhr eines geeigneten Giftstoffes die Erscheinungen der Superposition und des Tetanus zeigten.

Trendelenburg[1]) hat die Frage aufgeworfen, ob nicht bei langen Reizpausen die Möglichkeit bestände, eine Extrasystole ohne kompensatorische Pause zu interpolieren, und bei Prüfung diese Vermutung bestätigt gefunden. Er benützte dabei zur Verlängerung der Reizintervalle die isolierte Abkühlung des Vorhofs, bzw. Sinus. Nun wird bei einer solchen Versuchsanordnung wohl hauptsächlich die Reizbildung an den venösen Ostien verzögert, während die kaum oder gar nicht gekühlte Kammer in ihrem Stoffwechsel wenig beeinflußt wird, so daß sie in alter Weise den Aufbau der potentiellen Energie besorgen kann, von welcher wohl die Erregbarkeit und also auch die refraktäre Phase des Herzens abhängt und demgemäß auch das Ausbleiben oder Zustandekommen der der Extrasystole folgenden normalen Zuckung.

1) W. Trendelenburg, Über den Wegfall der kompensatorischen Ruhe am spontan schlagenden Froschherzen. Arch. f. Anat. u. Physiol., Jahrg. 1903, Physiol. Abt. 311.

Während also durch Verlängerung der Reizpausen durch isolierte Abkühlung des Sinus dem Ventrikel Zeit zur Erholung bleibt, so daß er auch in der Zeit von der Extrasystole bis zum nächsten normalen Reizempfang seine Erregbarkeit wiederherstellen kann, treffen solche Erwägungen für das im ganzen gekühlte Herz nicht zu; denn hier wird nicht einseitig die Reizbildung in die Länge gezogen, sondern es müßten wohl alle Prozesse verzögert werden, also auch diejenigen, welche die Reizbarkeit des Herzens wieder herstellen. Ich war daher erstaunt, zu sehen, daß bei einem der Systole in kurzem Intervall folgenden künstlichen Reiz eine Superposition der Zuckungen auftrat, so daß die Extrasystole sich über das Niveau der normalen Kontraktionen erhob. Es muß demnach eine relativ schnelle Bereitstellung von potentieller Energie stattgefunden haben, wenn der Extrareiz schon wieder so große Mengen vorfindet, daß eine Superposition der Zuckungen zustande kommt. Es können also nicht schlechtweg alle Prozesse im Herzen durch die Abkühlung eine Verzögerung erfahren, sondern es muß eine Erhöhung der Reizbarkeit oder der Kontraktilität oder beider Eigenschaften zusammen eingetreten sein. Da wir diese beiden Eigenschaften des Herzmuskels fast immer — wenn nicht immer — Hand in Hand gehen sehen, so liegt die Annahme nahe, die Anhäufung von potentieller Energie, wohl die gemeinsame Ursache dieser Eigenschaften, habe unter der Wirkung der Kälte zugenommen. Wir kennen unter den Bedingungen, welche zu Superposition und Tetanus des Herzens führen (s. O. Frank[1]) und A. Walther[2])), auch den Vagusreiz als ein Moment, welches zu Superposition und Tetanus führt, und wir wissen auf der anderen Seite, daß Abkühlung eine starke Erregbarkeitssteigerung des Vagus veranlaßt (F. N. Schulz[3])). Es liegt also die Vermutung nahe, daß die Abkühlung auf dem Wege der Erregbarkeitserhöhung des Vagus dem Herzen die Fähigkeit zu Superposition und Tetanus verleiht. Wenn man ein solches Herz atropinisiert, so verschwinden die abnormen Erscheinungen; aber man kann diese Atropinwirkung nicht als Stütze für die Ansicht einer Vagusreizung verwenden, weil Atropin an sich die refraktäre Phase des Herzens verlängert, obwohl auch daran der Vagus beteiligt sein kann. Natürlich

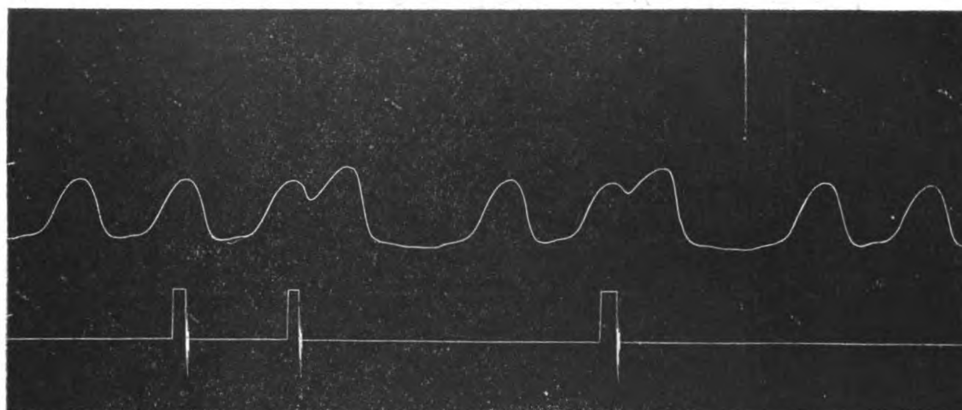
1) O. Frank, Gibt es einen Herztetanus? Zeitschr. f. Biolog. 1899, Bd. 38, N. F. Bd. 20, S. 300.

2) A. Walther, Zur Lehre vom Tetanus des Herzens. Pflügers Arch. 1899, Bd. 78, S. 597.

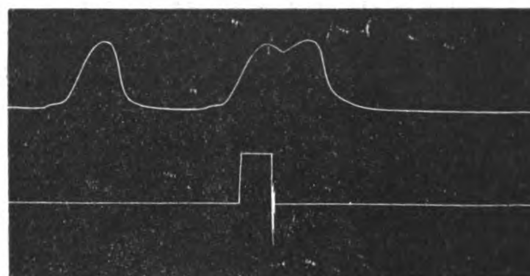
3) F. N. Schulz, Über den Einfluß des Nervus vagus auf die Blutdruckkurve bei Rana esculenta. Zentralbl. f. Physiol. 1905, Bd. 19, Nr. 19.

beseitigt Erwärmung ebenfalls das abnorme Verhalten des Herzens, hebt also die Fähigkeit zu Superposition und Tetanus auf.

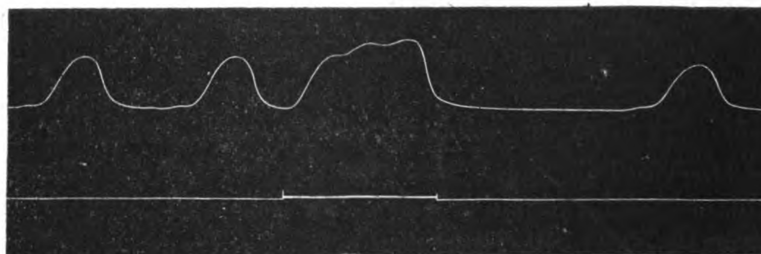
In den beigefügten Kurven sieht man an demselben Herzen bei 3° die Superposition der Zuckungen und auf faradischen Reiz einen unvollständigen Tetanus, darauf, als in die Kanüle eine 20° warme Ringerlösung eingefüllt wurde, welche die Kanüle und das Herz im kalten Zimmer von 3° etwas erwärmte, sofort wieder normales Verhalten. — Die Superpositionen treten deutlicher hervor, wenn die Zuckungen nicht so gedehnt verlaufen, wie es bei einem anderen Herzen ebenfalls bei 3° der Fall war.



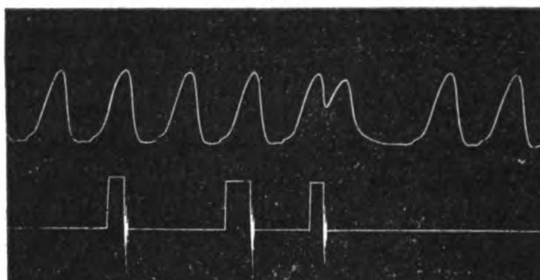
Kurve 1. Herz bei 3°. Extrasystolen größer als die normalen Zuckungen.



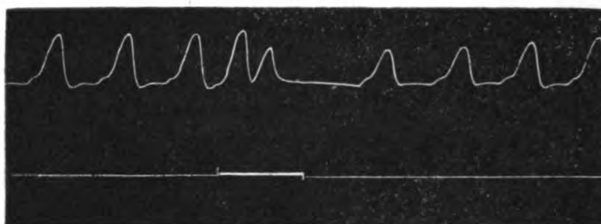
Kurve 2. Herz bei 3°. Extrasystole erreicht ein höheres Niveau als die normale Systole.



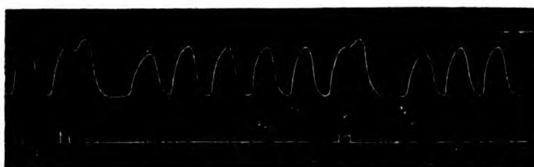
Kurve 3. Dasselbe Herz bei 3°. Auf faradischen Reiz unvollständiger Tetanus.



Kurve 4. Dasselbe Herz bei Erwärmung. Normales Verhalten der Extrasystole.



Kurve 5. Dasselbe Herz bei Erwärmung. Normales Verhalten auf einen faradischen Reiz.



Kurve 6. Herz bei 10°. Die Extrasystole erreicht ein höheres Niveau als die normale Zuckung, und die erste Kontraktion nach der kompensatorischen Pause ist nicht höher wie gewöhnlich, sondern niedriger als das normale Niveau = schwächende Nachwirkung einer großen Zuckung, hier der Extrasystole.

Ein anderes abweichendes Verhalten von der Regel weist die erste Zuckung nach der Extrasystole auf; in der Regel ist sie größer als eine normale Systole, während die zweite etwas kleiner ist; hier ist trotz der kompensatorischen Pause die erste Systole etwas kleiner als die normale Höhe der Herzschläge, ein Beleg für die in der vorhergehenden Arbeit auseinandergesetzte Anschauung, daß große Systolen eine stärkere Schwächung der folgenden hinterlassen als kleine. Hier ist die abnorm große Zuckung die Extrasystole, die somit auch eine abnorm große Schwächung der folgenden Systole zurückläßt. Freilich muß in der kompensatorischen Pause mehr potentielle Energie angehäuft worden sein, als einer normalen Zuckung zur Verfügung steht, denn die Zeit der Erholung ist größer als die einer normalen, und die Extrasystole ist ja allemal absolut kleiner als die normale, beginnt nur von einem höheren Nullpunkt; also

etwas mehr potentielle Energie wird auch hier für die erste Systole nach der Extrazuckung bereit sein, aber sie reicht nicht aus, um von dem jetzt in der Pause tief gesunkenen Nullpunkt die Systole über das normale Niveau zu treiben. Sonst — bei kleinerer, nicht superponierender Extrasystole — ist die Anhäufung der potentiellen Energie allemal so groß, daß stets die erste Zuckung danach höher als die normalen Herzschläge ausfällt.

Der Grund für dieses Verhalten ist also in letzter Linie der in der Kälte relativschnellere Ablauf der Erholungsprozesse, welcher den Einfluß der längeren Erholungszeit durch die kompensatorische Pause dämpft, indem eben schon vorher in einem normalen Intervall fast das Maximum der potentiellen Energie erreicht ist. Für den, welcher rechnerische Belege liebt, sei auf die Berechnungen der Vagusreizungen hingewiesen, die ich in einer theoretischen Arbeit[1]) gebe, dort wird man finden, daß bei Vagusreizung in dem angeführten Beispiel in einem normalen Intervall 91,8 % der potentiellen Energie aufgebaut wird, und daß nach einer Extrasystole z. Z. 4 für die erste Zuckung nach der Pause 95 % zur Verfügung steht, also unwesentlich mehr, so daß diese Menge nicht zur Kompensation des tieferen Nullpunktes ausreicht, von welchem die Kontraktion ihren Ablauf nimmt. Bei einer Extrasystole z. Z. 3, also zeitiger, würde die kompensatorische Pause fehlen, wofür ich in der angegebenen Arbeit ein Beispiel anführe. Dann also hätten wir die Verhältnisse vor uns, welche Trendelenburg[2]) beschrieb.

Diese Verkleinerung der ersten Systole nach der Pause stellt auch den Beweis dar, daß die Erscheinung der Superposition bei Abkühlung nicht durch Dehnung des Kontraktionsablaufes zustande kommt (etwa durch verzögerte Quellung), sondern daß die summierte Zuckung auf einer größeren Menge von Kontraktionssubstanz beruht, die auch mehr Schlacken hinterläßt als eine kleine.

---

1) E. Frey, Ein Versuch, den Verlauf der Kontraktion am Herzen und Muskel auf Stoffwechselvorgänge zurückzuführen. Pflügers Archiv.

2) W. Trendelenburg, Über den Wegfall der kompensatorischen Ruhe am spontan schlagenden Froschherzen. Arch. f. Anat. u. Physiol. Jahrg. 1903, Physiol. Abt. 311.

XIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über die Störung der Wärmeregulation durch kollapsmachende Gifte.

Von

Emil Diehl.

Die Verknüpfung von Temperaturabfall mit Kreislaufstörung nennt die Klinik Kollaps. Die erhöhte Pulsfrequenz ist ein Ausdruck der Kreislaufstörung, und so entsteht als klinischer Ausdruck des pathologischen Zustandes meist die bekannte Kurvenkreuzung bei graphischer Registrierung von Puls und Temperatur.

Aus den Untersuchungen von Romberg mit Päßler und Bruns[1]) wissen wir, daß die für den Kollaps charakteristische Kreislaufstörung eine Blutdrucksenkung ist, die meist auf einer zentralen Lähmung des Splanchnikusgebietes beruht. Die Herabsetzung des arteriellen Drucks im Gehirn verringert dann den Vagustonus (Bernstein, Verworn[2]) und bedingt dadurch die beschleunigte, aber regelmäßige Pulsfolge. In diesem Sinne sprechen wir von »Vasomotorenkollaps«. Tritt dazu eine sekundäre Herzstörung, oder führt primäre Herzschwäche zu Blutdrucksenkung mit sekundärem Temperaturabfall, so entsteht das Bild des »Herzkollapses« mit beschleunigtem, irregulärem Puls.

Der klinische Begriff des Kollapses ist also einigermaßen fest umrissen. Physiologisch gehören zum Kollaps aber auch noch die Zustände, die durch die sogenannten »Shockgifte« — höhere oder niedrigere Eiweißspaltprodukte — ausgelöst werden und in der Klinik

---

1) Romberg, Berl. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 51. — Päßler und Romberg, Kongr. f. inn. Med. 1896, S. 226. — Romberg, Päßler, Bruns und Müller, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 652. — Päßler und Rolly, Ebenda Bd. 77, S. 96.

2) Bernstein, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1867, S. 1. — Verworn, Engelmanns Arch. f. Physiol. 1903, S. 65.

bisher, wie schon der Ausdruck »Shockgifte« besagt, unter den Begriff des Shocks eingereiht wurden. Denn diese Gifte bedingen nach Mautner und Pick[1]) Gefäßkrämpfe, die »Leerlaufen« des linken Herzens und dadurch auf indirektem Wege Blutdrucksenkung mit Temperatursturz zur Folge haben. Sie bieten also die beiden für den Kollaps charakteristischen Symptome der Blutdruck- und Temperatursenkung. Auch Hering[2]) will diese Zustände unter die Kollapse eingeordnet wissen.

Dagegen gehören die von Thannhauser[3]) beschriebenen Shockzustände nicht hierher. Er findet klinisch beim Shock normale Atmung, normalen Blutdruck und Puls und normale Temperatur bei blasser, livider Hautfarbe und Maskenstarre des Gesichts und nimmt als physiologische Erklärung Erregung der vasomotorischen Zentren an, die — analog der uns sonst bekannten Erscheinung des Umschlagens der Erregung nervöser Apparate in ihre Erschöpfung — in Lähmung übergehen und dadurch zum Kollaps führen kann.

I.

Was wir über die Wechselbeziehungen, die zwischen den beiden Erscheinungen »Blutdruck- und Temperatursenkung« bestehen, und über die Abhängigkeit des einen Faktors von dem anderen a priori annehmen müssen, läßt sich kurz dahin zusammenfassen:

Eine ausgesprochene Vasomotorenlähmung bzw. Blutdrucksenkung — gleichgültig ob zentral oder peripher ausgelöst — muß zu Temperatursenkung führen. Die Störung der Vasomotion muß zunächst die physikalische Wärmeregulation schädigen oder ausschalten durch die Unmöglichkeit der zweckmäßigen Veränderung der Blutverteilung. Anfänglich kann dabei noch eine ausreichende chemische Wärmebildung bestehen, jedenfalls das zentrale Regulationsbestreben noch erhalten sein. Dazu muß weiterhin durch die mit der Vasomotorenlähmung verbundene Verlangsamung der Blutzirkulation eine sekundäre Schädigung der chemischen Wärmebildung in den Geweben kommen, und endlich auch eine Herabsetzung der Leistung aller Zentren des Zentralnervensystems, darunter auch derjenigen, die der Wärmeregulierung vorstehen. Somit ist von vornherein verständlich, daß z. B. eine nachhaltige Vasomotorenlähmung schon für sich allein unter Durchbrechung der Wärmeregulation zum Bild des Kollapses führen muß, auch wenn daneben keine direkte Schädigung der Wärmeregulierung vorhanden ist; sie verstärkt natürlich erst recht die

1) Mautner und Pick, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 34, S. 1141.
2) Hering, Der Sekundenherztod, Berlin, Verl. Springer 1917, S. 78—84.
3) Thannhauser, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 16, S. 581.

Temperatursenkung eines Kollapses, bei dem etwa bereits eine primäre Giftwirkung auf die wärmeregulierenden Apparate vorliegt.

Dagegen ist die Leistung der Vasomotoren wie des Kreislaufs überhaupt und damit das Verhalten des Blutdrucks weit unabhängiger von Störungen der Körpertemperatur. Es gibt sehr schwere und langdauernde Untertemperaturen, die den Blutdruck in keiner Weise beeinflussen (Janssen[1]). Dies zeigen auch — um es vorwegzunehmen — die weiter unten zu besprechenden Versuche mit Dysenterietoxin. Der Ausdruck »Kollapstemperatur« für jede irgendwie eingetretene Untertemperatur ist falsch. Doch hat die Unabhängigkeit der Kreislaufapparate von der Körperwärme gewisse Grenzen. Daß die Herabsetzung der Eigenwärme an und für sich einen schädigenden Einfluß auf den Kreislauf ausübt, haben schon Ellinger und Adler[2]) an Dysenterietoxintieren bewiesen, indem sie gewisse pathologische Erscheinungen des Kreislaufs (vergrößerte Pulsamplituden), die beim abgekühlten Tiere aufgetreten waren, durch künstliche Erwärmung zum Verschwinden bringen konnten. Der daraus abgeleitete Schluß, daß man die Blutdrucksenkung durch Wärmezufuhr hintanhalten könne, ist aber nur so weit berechtigt, als die Kreislaufschädigung der Ausdruck einer zentralen oder peripheren Kältewirkung ist: Eine davon unabhängige fortschreitende Giftwirkung von Kollapsgiften auf die Vasomotorenzentren muß sich auch bei hochgehaltener Körpertemperatur in einer Drucksenkung manifestieren, die allerdings bei gleichzeitiger Erwärmung, d. h. bei Ausschaltung eines zweiten die Vasomotoren schädigenden Faktors, erst später und weniger ausgiebig einsetzen kann. Daß intensive Kältewirkung auch intakte Vasomotorenzentren und überhaupt die zentralen Regulationsapparate schädigt, und daß schon geringere Abkühlung dazu genügt, wenn diese Zentren bereits unter Giftwirkung stehen, ist selbstverständlich. Die Kältenarkose ist bekannt (Winternitz[3])).

Es besteht also eine ziemlich weitgehende, wenn auch keine absolute Unabhängigkeit des Kreislaufs von der Körperwärme. Dagegen ist die Körperwärme sehr eng an die Funktion der Kreislaufapparate als untergeordneter, ausführender Glieder des Wärmehaushalts gebunden.

Aus diesen Überlegungen ergeben sich die Fragestellungen für den Zusammenhang der physiologischen Erscheinungen im Kollapse:

---

1) Janssen, Arch. f. klin. Med. Bd. 53, S. 247.

2) Ellinger und Adler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 85, S. 95.

3) Winternitz, Ebenda 1894, Bd. 33, S. 286.

Entweder handelt es sich um eine Verkuppelung der beiden Symptome Blutdrucksenkung und Temperaturabfall, so daß die Blutdrucksenkung durch kollapsmachende Gifte den Sturz der Körperwärme nur sekundär nach sich zieht, oder aber die beiden Symptome sind einander koordiniert, und die gleichen Gifte, die die Vasomotorenzentren lähmen, schädigen auch die zentralen wärmeregulierenden Apparate. Dabei ist eine wechselseitige Förderung der Effekte, einerseits der Kreislaufstörung durch die Abkühlung und andererseits des Temperaturabfalls durch die Kreislaufstörung, in dem eben dargelegten Sinne anzunehmen.

Die Lösung dieser Frage können nur parallellaufende Messungen des Blutdrucks und der Temperatur unter geeigneter Versuchsanordnung nach der Anwendung kollapsmachender Gifte verschiedener Art bringen. Wir untersuchten das Amylenhydrat als Beispiel eines sowohl die Vasomotorenzentren als auch die Wärmeregulation schädigenden Giftes aus der Reihe der Narkotika; als Typus eines Giftes mit möglichst elektiver Wirkung auf die Wärmeregulierung Antifebrin. Ferner wurde ein Bakteriengift — Dysenterietoxin — herangezogen, dessen Wirkung Ellinger und Adler (a. a. O.) als Schädigung der nervösen Zentralorgane, in erster Linie der Wärmeregulations-, Gefäß- und Atemzentren beschrieben haben. — So gelang es, aus einer Reihe von Versuchen die experimentellen Belege zur Entscheidung der oben gegebenen Fragestellung zu erhalten.

Als Versuchstiere dienten ausschließlich Kaninchen. Die Tiere in Rückenlage zur Blutdruckmessung aufzubinden, hätte wegen der damit verbundenen Abkühlung den Versuchszweck vereitelt. Vielmehr mußte der Blutdruckversuch unter Bedingungen ausgeführt werden, bei denen unvergiftete Tiere ihre normale Körperwärme erhalten. Blutdruckmessung am ungefesselten Tiere ist zwar nach Trendelenburg und Fleischhauer[1]) möglich; dabei war aber die Einführung eines Thermometers zur Dauermessung zu schwierig. Die Tiere wurden deshalb in normaler, hockender Haltung auf einem Gestelle festgebunden, das einerseits die Blutdruckmessung an der Carotis gestattete und andererseits rektale Dauerbeobachtung der Körperwärme mittels Normalthermometers ermöglichte. Mittelgroße Tiere von etwa 2500—3000 g halten dabei ihre Eigenwärme bei Zimmertemperatur von 18—20° eine Stunde und länger. Kleinere

1) Paul Trendelenburg und Fleischhauer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 1, S. 376—378. — Wilhelm Trendelenburg, Ebenda 1914, Bd. 2, S. 1.

Tiere neigen trotz der normalen Haltung auch bei dieser Art der Fesselung zu Abkühlung und wurden deshalb nicht benutzt.

Auf diese Weise wurde das Verhalten von Blutdruck und Körperwärme in den durch die oben genannten Gifte hervorgerufenen Kollapsen verfolgt. Beim Amylenhydrat schließt sich der Kollaps unmittelbar an die subkutane Injektion letaler Dosen an (Harnack und Meyer[1]); nach intravenöser Injektion von Antifebrin folgt er der Giftgabe gleichfalls sofort und zwar auch bei noch nicht tödlichen Dosen. Nach intravenöser Injektion von Dysenterietoxin gilt es, die individuell stark schwankende Latenzzeit der Giftwirkung abzuwarten und den Versuch zu beginnen, sobald die Temperatursenkung eintritt. Wie bereits Ellinger und Adler (a. a. O.) beobachtet haben, ist eine deutlich fortschreitende Erniedrigung der Körperwärme nach diesem Gifte immer schon der Beginn des Kollapses.

Die folgenden Protokolle bringen die am einwandfreiesten gelungenen Versuchsbeispiele; sie werden sämtlich auf das Wesentliche gekürzt gegeben.

Versuch 1.

Kaninchen, 2620 g Gewicht, erhält 3,0 ccm Amylenhydrat, gelöst in 24 ccm Ringer, körperwarm, subkutan.

Zeit Uhr	Körpertemperatur in °	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
11,56	38,3	100	—
11,57—11,59	—	—	Injektion
12,00	36,7	100	Temperatursturz bei unverändertem Blutdruck
12,03	35,9	94	—
12,06	35,6	94	—
12,09	35,4	88	—
12,14	35,6	82	Steigende Temperatur, fallender Blutdruck
12,20	35,9	76	
12,30	36,2	72	
12,40	36,2	64	
12,50	36,2	60	
1,00	36,0	56	—
1,15	35,7	48	Im Wärmeschrank von 36°
4,15	38,3	—	—
5,20	38,5	48	Unveränderter Blutdrucktiefstand
6,20	35,2	36	—

1) Harnack und Meyer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24, Heft 3 und 4.

Versuch 2.

Kaninchen, 2500 g Gewicht, erhält 3,0 ccm Amylenhydrat, gelöst in 24 ccm Ringer, körperwarm, subkutan.

Zeit Uhr	Körpertemperatur in °	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
10,42	38,3	94	—
10,44—10,45,5	—	—	Injektion
10,47	38,0	90	Sinkende Temperatur, fast unveränderter Blutdruck
10,50	37,7	88	
11,06	37,0	90	
11,16	36,8	86	Sinkende Temperatur, sinkender Blutdruck
11,32	36,4	70	
11,45	36,0	62	
11,54	35,8	44	
12,09	35,4	48	Sinkende Temperatur, steigender Blutdruck
12,30	34,8	60	
1,08	34,7	62	
1,20	34,6	64	Gerinnung

Versuch 3.

Kaninchen, 2750 g Gewicht, erhält 0,2 g Antifebrin, gelöst in 36 ccm Ringer, körperwarm, intravenös.

Zeit Uhr	Körpertemperatur in °	Blutdruck in mm Hg	Atmung in Minuten	Bemerkungen
11,31	38,5	70	58	—
11,33	—	—	—	Beginn der Injektion
11,38	37,8	70	80	Ende der Injektion
11,43	37,4	68	96	—
11,47	37,2	56	74	—
11,54	36,8	60	60	—
12,00	36,9	60	—	—
12,15	37,2	60	56	Versuch abgebrochen

Versuch 4.

Kaninchen, 1460 g Gewicht, erhält 0,6 ccm Dysenterietoxin, intravenös.

Datum	Zeit Uhr	Körpertemperatur in °	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
7. I.	7,30 p. m.	38,7	—	Injektion
8. I.	7,00 p. m.	39,0	102	—
9. I.	7,30 a. m.	37,9	—	—
	7,30 p. m.	37,6	—	—
10. I.	9,00 a. m.	36,0	—	—
	11,40 a. m.	36,0	102	—
	5,15 p. m.	35,6	—	—
11. I.	11,00 a. m.	33,7	—	—
	2,00 p. m.	31,5	100	Blutdruck weitgehend unabhängig von Temperatur

Versuch 5[1]).

Katze, erhält 25 ccm frisch defibriniertes Blut.

Zeit	Körpertemperatur in °	Blutdruck in mm Hg	Atmung in Minuten	Bemerkungen
—	38,0	—	—	Injektion
—	—	—	Sofort Stillstand	Erholung nach manueller künstlicher Atmung
5 Minuten nach Injektion	35,0	—	120	—
15 » » »	33,9	—	—	—
25 » » »	33,7	—	64	—
40 » » »	32,7	—	—	—
60 » » »	31,2	—	—	—
90 » » »	32,8	162	—	—

Die Versuche haben also ergeben, daß die Körperwärme rasch und erheblich stürzen kann, bevor und ohne daß der Blutdruck beeinträchtigt wird (Versuch 1—5). Das ist bemerkenswert, weil man im allgemeinen dazu neigt, den Blutdruck als die labilere der beiden Kollapskomponenten anzusehen. Der Nachweis einer direkten Schädigung der Wärmeregulierung durch die angewandten Kollapsgifte ist damit erbracht.

Beim Amylenhydrat schließt sich allerdings an den Temperaturabfall sehr bald auch Vasomotorenlähmung an; ganz ähnlich ist das zeitliche Verhalten der beiden Funktionsstörungen nach toxischen Antifebringaben. Am besten trennbar sind die Wirkungen auf Körperwärme und Blutdruck beim Dysenterietoxin, da hier Stunden vergehen, ehe sich zu dem fortschreitenden Temperaturabfall auch die Kreislaufschädigung hinzugesellt.

Sind im Verlaufe der Vergiftung Temperatur und Blutdruck gesunken, so ist die Blutdrucksenkung nicht als Folge des Temperatursturzes anzusehen, denn die Gesamtheit unserer Versuche hat ergeben, daß sie in weiten Grenzen unabhängig von der Temperatursenkung eintritt und verläuft. Der stringente Beweis für die Unabhängigkeit des Blutdruckabfalls von der Abkühlung im Kollaps läßt sich durch künstliche Erwärmung der Tiere und Blutdruckmessung nach wiederhergestellter normaler Körperwärme erbringen. Wir brachten zu

1) Versuch 5 wurde von Herrn Dr. H. Freund liebenswürdigerweise zur Verfügung gestellt. Über die Giftwirkung frisch defibrinierten Blutes wird Dr. Freund berichten.

diesem Zweck in Versuch 1 das Versuchstier in einen Wärmeschrank von 36°; die Blutdrucksenkung wurde aber dadurch nicht beeinflußt, sie war nicht reversibel. In anderen Versuchen fand sich steigender Blutdruck bei sinkender Temperatur (Versuch 2), und in verschiedenen Versuchen, insbesondere bei Dysenterietoxin, erhielten wir sogar bei ganz tiefen Temperaturen noch normale Druckwerte (Versuch 4 und 5).

Wir folgern daraus: Temperatur- und Blutdrucksenkung verlaufen im Kollaps voneinander relativ unabhängig als Ausdruck einer Schädigung der wärmeregulierenden und der vasomotorischen Zentren. Es handelt sich um deutlich trennbare Wirkungen auf beide Regulationsapparate. Wärmeregulation, Vasomotorenzentren und das Atemzentrum sind Angriffspunkte von verschiedener Empfindlichkeit für die große Gruppe der zentral lähmenden Gifte, zu denen die Kollapsgifte durchweg zu rechnen sind. Die Reihenfolge der Empfindlichkeit, d. h. das zeitlich frühere Einsetzen der Ausfallserscheinungen von seiten der Wärmeregulation oder des Kreislaufs oder der Atmung, kann von Gift zu Gift verschieden sein, sie variiert sogar für das gleiche Gift von Individuum zu Individuum ebenso wie die Intensität der Wirkung.

Im Kollaps laufen Temperaturabfall und Blutdrucksenkung als gleichwertige, direkte Wirkungen der Gifte auf die beiden Zentren nebeneinander her. Zeitlich können sie mehr oder weniger zusammenfallen oder eines dem anderen nachfolgen. Dies gilt wenigstens für die von uns geprüften Typen; bei anderen Giften mag vielleicht die ausschließlicher auf die Kreislaufapparate gerichtete Wirkung nur sekundär die Wärmeregulation schädigen, was wir — wie eingangs schon erörtert — als eine Möglichkeit postulieren müssen.

II.

Zur Analyse des Zustandekommens der Temperatursenkung war wegen des späteren Auftretens der Blutdrucksenkung und der längeren Lebensdauer das Dysenterietoxin ganz besonders geeignet. Die Art der Wärmeregulationsstörung ergab sich aus der Prüfung des Regulationsvermögens der Tiere, d. h. aus der Bestimmung der niedrigsten Außentemperatur, bei der sie sich wieder auf normale Körperwärme einstellten, und der Überhitzungsgrenze.

Als Normaltemperaturen gelten im folgenden Rektalwerte von 38,2 bis 39,2°, als Überhitzungstemperaturen solche von 40° aufwärts, als Unterkühlungstemperaturen solche unter 38°. Die Normal-Überhitzungsversuche wurden unter gradweiser Steigerung bei jeder Temperatur auf

2 Stunden ausgedehnt, sie sind in den Protokollen bis auf die Befunde bei der jeweiligen Überhitzungstemperatur gekürzt. — Der Blutzucker wurde nach der Bangschen Mikromethode bestimmt. — Das intravenös gegebene Dysenterietoxin ist Stamm Höchst[1]).

Versuch 6.

Kaninchen, 1800 g Gewicht.

Datum	Zeit Uhr	Raumtemperatur in °	Körpertemperatur in °	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
17. X.	10,00 a. m.	8	38,6	—	—
	10,00 a. m.	37	—	—	Normalversuch: Überhitzt bei 37° nach 1 Stunde. Festgestellte Regulationsbreite: 8—37°
	10,30 a. m.	37	39,5	—	
	11,00 a. m.	37	40,4	—	
	5,00 p. m.	8	38,6	122	Toxin: 0,6 ccm pro Kilo
	7,00 p. m.	8	39,7	—	—
18. X.	1,00 a. m.	8	40,3	—	Injektionsfieber
	8,00 a. m.	8	39,7	—	—
	1,00 p. m.	8	39,0	—	—
	11,00 p. m.	8	38,8	—	—
19. X.	5,00 a. m.	8	38,4	—	—
	5,30 p. m.	8	38,2	—	—
	8,30 p. m.	8	38,1	—	—
20. X.	1,15 a. m.	8	37,8	—	Etwas myasthenisch
	3,15 a. m.	8	37,6	—	—
	4,45 a. m.	8	37,0	—	—
	4,45 a. m.	22	—	—	Untere Grenze der Regulationsbreite etwa 27°
	5,15 a. m.	22	36,5	—	
	5,30 a. m.	27	—	—	
	6,00 a. m.	27	37,7	—	
	6,30 a. m.	27	38,2	—	
	7,00 a. m.	36	—	—	Überhitzungsversuch: Überhitzt bei 38° nach 1 Stunde Mithin Regulationsbreite: 27—38°
	7,30 a. m.	36	39,0	—	
	8,00 a. m.	36	39,2	—	
	8,30 a. m.	36	39,2	—	
	8,30 a. m.	37	—	—	
	9,00 a. m.	37	39,5	—	
	9,30 a. m.	37	39,5	—	
	10,00 a. m.	37	39,5	—	
	10,00 a. m.	38	—	—	
	10,30 a. m.	38	39,6	—	
	11,00 a. m.	38	40,1	—	

1) Die Farbwerke in Höchst waren so freundlich, das Institut zweimal zu beliefern, nachdem die von Prof. Ellinger in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellten Toxine sich als nicht mehr wirksam erwiesen hatten.

Datum	Zeit Uhr	Raumtemperatur in °	Körpertemperatur in °	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
20. X.	11,00 a. m.	18	—	—	—
	11,30 a. m.	18	36,8	—	Zunehmende Myasthenie, aber keine Lähmung
	11,30 a. m.	30	—	—	—
	12,30 p. m.	30	38,3	—	—
	4,00 p. m.	30	38,5	—	Auffällig erholt, fast keine Asthenie mehr
	4,00 p. m.	8	—	—	—
	5,00 p. m.	8	36,4	—	Läuft umher und frißt
	5,30 p. m.	8	37,1	—	—
	6,30 p. m.	8	36,8	—	Sehr viel asthenischer
	10,00 p. m.	8	36,6	—	—
	11,45 p. m.	8	36,4	—	—
21. X.	10,00 a. m.	8	36,0	—	Gleich asthenisch, frißt aber sehr gut
	11,00 a. m.	8	37,4	—	—
	4,00 p. m.	8	36,4	—	—
	8,00 p. m.	8	36,2	—	—
22. X.	5,00 a. m.	8	35,8	—	—
	10,00 a. m.	8	35,1	—	—
	3,00 p. m.	8	34,0	—	—
	7,00 p. m.	8	34,0	—	Weniger asthenisch
23. X.	10,00 a. m.	8	34,0	—	—
	3,00 p. m.	8	34,0	—	Asthenie nur mehr angedeutet
	7,00 p. m.	8	33,0	78	—
	11,00 p. m.	8	33,0	—	—
24. X.	10,00 a. m.	8	33,0	—	—
	4,00 p. m.	8	33,0	—	—
	4,00 p. m.	22	—	—	Untere Grenze der Regulationsbreite etwa 22°
	5,00 p. m.	22	35,0	—	
	6,00 p. m.	22	36,6	—	
	7,30 p. m.	22	38,3	—	
	8,00 p. m.	38	—	—	Überhitzungsversuch: Überhitzt bei 38° nach 2 Stunden Mithin Regulationsbreite: 22—38°
	8,30 p. m.	38	38,7	—	
	9,00 p. m.	38	39,5	—	
	9,30 p. m.	38	39,8	—	
	10,00 p. m.	38	40,2	—	
	10,00 p. m.	8	—	—	—
25. X.	1,00 a. m.	8	36,2	—	—
	11,00 a. m.	8	37,6	—	—
	7,00 p. m.	8	38,2	—	—
26. X.	11,00 a. m.	8	38,2	—	—
	5,00 p. m.	8	38,7	—	Später normal

Versuch 7.

Kaninchen, 1700 g Gewicht.

Datum	Zeit Uhr	Raum-temperatur in °	Körper-temperatur in °	Bemerkungen
18. II.	9,30 a. m.	8	38,4	—
	9,30 a. m.	40	—	
	10,00 a. m.	40	39,2	Normalversuch: Überhitzt bei 40° nach 2 Stunden
	10,30 a. m.	40	39,6	
	11,00 a. m.	40	39,9	Festgestellte Regulationsbreite: 8—40°
	11,30 a. m.	40	40,1	
	3,00 p. m.	8	38,6	Toxin: 0,2 ccm pro Kilo
21. II.	12,30 a. m.	8	37,7	Geringe Myasthenie
	11,00 p. m.	8	36,4	—
22. II.	11,00 a. m.	8	36,7	—
	11,00 a. m.	40	—	
	11,30 a. m.	40	38,7	
	12,00 p. m.	40	39,1	Überhitzungsversuch: Überhitzt bei 40° nach 2 Stunden
	12,30 p. m.	40	39,6	
	1,00 p. m.	40	39,9	
	1,30 p. m.	40	40,2	
	6,00 p. m.	8	37,2	—
23. II.	10,00 a. m.	8	38,4	Später normal

Versuch 8.

Kaninchen, 1530 g Gewicht.

Datum	Zeit Uhr	Raum-temperatur in °	Körper-temperatur in °	Bemerkungen
6. II.	12,45 p. m.	7	38,6	—
	12,45 p. m.	39	—	Normalversuch: Überhitzt bei 39° nach 1 Stunde
	1,15 p. m.	39	39,7	Festgestellte Regulationsbreite: 7—39°
	1,45 p. m.	39	40,1	
	2,15 p. m.	18	38,9	Toxin: 0,225 ccm pro Kilo
	5,00 p. m.	18	40,7	Injektionsfieber
7. II.	12,30 a. m.	18	39,1	—
	7,30 a. m.	18	38,1	Geringe Myasthenie
	8,45 a. m.	18	36,6	Seitenlage. Stark myasthenisch
	9,10 a. m.	18	36,0	—
	9,10 a. m.	25	—	
	9,30 a. m.	25	35,4	
	9,30 a. m.	28	—	
	9,50 a. m.	28	35,0	
	9,50 a. m.	30	—	Untere Grenze der Regulationsbreite: zwischen 30 und 34°
	10,10 a. m.	30	35,0	
	10,40 a. m.	30	35,5	
	11,00 a. m.	34	36,3	
	12,15 p. m.	34	38,2	
	12,45 p. m.	39	38,8	— Überhitzungsversuch: Nach 1½ Stunden bei 39° noch nicht überhitzt. Regulationsbreite: 34—39°
	1,15 p. m.	39	39,3	Wärmedyspnoe
	1,45 p. m.	39	39,3	Atmung oberflächlich
	2,15 p. m.	39	39,3	Atmung schnappend
	2,42 p. m.	18	—	Atemlähmung beim Blutdruckversuch

Versuch 9.
Kaninchen, 1450 g Gewicht.

Datum	Zeit Uhr	Raumtemperatur in °	Körpertemperatur in °	Bemerkungen
11. II.	6,00 p. m.	9	38,8	—
	6,00 p. m.	41	—	Normalversuch: Überhitzt bei 41° nach 1 Stunde.
	6,30 p. m.	41	39,9	Festgestellte Regulationsbreite: 9—41°
	7,00 p. m.	41	40,1	
	7 30 p. m.	18	38,8	Toxin: 0,2 ccm pro Kilo
12. II.	11,00 a. m.	18	38,2	—
	12,15 p. m.	18	37,7	Seitenlage. Starke Myasthenie ohne Lähmungen
	2,15 p. m.	18	36,6	—
	2,15 p. m.	41	—	—
	2,45 p. m.	41	38,5	— ; Überhitzungsversuch: Nach $1^1/_2$ Stunden bei 41° noch nicht überhitzt
	3,15 p. m.	41	39,0	Wärmedyspnoe
	3,45 p. m.	41	39,7	Atmung langsam
	4,15 p. m.	41	39,6	Atmung schnappend
	4,15 p. m.	18	—	—
	4,34 p. m.	—	—	Atemlähmung beim Blutdruckversuch

Versuch 10.
Kaninchen, 2500 g Gewicht.

Datum	Zeit Uhr	Raumtemperatur in °	Körpertemperatur in °	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
18. I.	8,30 a. m.	10	38,8	—	—
	8.30 a. m.	37	—	—	Normalversuch: Überhitzt bei 37° nach
	9,00 a. m.	37	39,2	—	$1^1/_2$ Stunden. Festgestellte Regula-
	9,30 a. m.	37	39,7	—	tionsbreite: 10—37°
	10.00 a. m.	37	40,2	—	
	11,00 a. m.	10	38,7	—	Toxin: 0,3 ccm pro Kilo
30. I.	12,00 p. m.	10	38,4	—	Keine Toxinwirkung
	12,15 p. m.	18	38,4	104	Toxin: 0,36 ccm pro Kilo. Keine Anaphylaxie
31. I.	11,00 a. m.	10	39,0	—	—
	9,30 p. m.	10	35,0	—	Nur geringe Myasthenie
	9,30 p. m.	34	—	—	
	11,00 p. m.	34	38,2	—	Überhitzungsversuch: Überhitzt bereits
	11,30 p. m.	34	39,2	—	bei 34° nach 1 Stunde
1. II.	12.00 nachts	34	40,1	—	
	12,00 nachts	18	—	102	Atmung dauernd gut
	3,00 a. m.	18	—	—	Krampfanfall: Tonische Starre, dann klonische Kau- und Laufkrämpfe. Atmung stark beschleunigt, oberflächlich
	3,45 a. m.	18	36,5	—	Seitenlage, Atmung verlangsamt
	7,30 a. m.	18	34.0	—	Opisthotonus, Atmung wechselnd
	10,15 a. m.	18	33,0	40	—
	11,00 a. m.	18	32,0	—	Bisweilen kurze Krampfanfälle
	8,15 p. m.	16	31,2	—	Dauernd starker Opisthotonus
2. II.	1,30 a. m.	18	33,0	—	—
	9,15 a. m.	18	33,3	—	Kurzdauernde Krampfanfälle in halbstündigen Pausen
	11,30 a. m.	18	34,0	—	—
	12,30 p. m.	18	33,6	46	—
	2,00 p. m.	18	33,6	—	Gehäuftere Krampfanfälle
	2,15 p. m.	—	—	—	Atemlähmung

Versuch 11.

Kaninchen, 2550 g Gewicht.

Datum	Zeit Uhr	Raum-temperatur in °	Körper-temperatur in °	Blut-druck in mm Hg	Bemerkungen
15. I.	2,30 p. m.	18	38,6	—	Normalversuch: Überhitzt bei 35° nach 1 Stunde
	2,30 p. m.	35	—	—	
	3,00 p. m.	35	39,9	—	
	3,30 p. m.	35	40,1	—	
	7,15 p. m.	18	38,7	—	Toxin: 0,4 ccm pro Kilo
16. I.	1,30 p. m.	18	39,3	100	—
17. I.	2,45 p. m.	18	37,5	—	Geringe Myasthenie
	4,15 p. m.	18	37,0	—	—
	7,30 p. m.	18	34,2	92	Stärkere Myasthenie
	7,45 p. m.	35	—	—	—
	8,15 p. m.	35	35,0	—	—
	9,00 p. m.	35	36,2	—	—
	9,15 p. m.	35	37,1	—	—
	9,45 p. m.	35	38,3	—	Nach kurzer Atmungsbeschleunigung plötzliche Atemlähmung

Versuch 12.

Kaninchen, 1300 g Gewicht.

Datum	Zeit Uhr	Raum-temperatur in °	Körper-temperatur in °	Blut-zucker in %	Bemerkungen
10. XII.	11.00 a. m.	18	38,7	0,106	Toxin: 0,4 ccm pro Kilo
	12,30 p. m.	18	38,8	0,117	—
	4.00 p. m.	18	39,5	0,112	—
	6,30 p. m.	18	39,9	0,112	Injektionsfieber
11. XII.	10,30 a. m.	18	38,7	0,107	—
	3,30 p. m.	18	38,0	0,076	Etwas myasthenisch
	5,15 p. m.	18	36,2	0,079	—
	6,45 p. m.	18	34,8	0,108	Stark myasthenisch bei normaler Haltung
	10,15 p. m.	18	32,0	0,197	—
12. XII.	12,30 a. m.	18	27,6	0,204	—
	3,30 a. m.	18	23,5	0,213	Seitenlage. Bei stärkster Myasthenie keine Lähmungen. Reflexe erhalten. Atmung oberflächlich verlangsamt
	5,30 a. m.	18	20,5	0,248	Urinzucker. Koma. Reflexlos, nur Kornealreflex (Lähmung?)
	6,30 a. m.	18	19,5	0,264	—
	7,30 a. m.	18	18,2	0;347	Kornealreflex erloschen. Atmung schlechter.
	9,30 a. m.	18	15,0	0,459	Agone, Atmung schnappend, 15 in der Minute
	9,30 a. m.	44	—	—	—
	11,30 a. m.	44	23,4	—	Atmung rascher, besser
	12,30 p. m.	44	27,0	—	Kornealreflex positiv
	2,00 p. m.	44	31,0	—	Sämtliche Reflexe positiv
	3,00 p. m.	44	—	—	Atemlähmung bei weiter schlagendem Herzen

Sektion: Die Sektion ergibt, abgesehen von einer auffallenden Fettarmut, die auch sonst neben mehr oder minder stark hyperämischen Baucheingeweiden den einzigen Befund darstellt, nichts Besonderes.

Aus den angeführten Versuchsbeispielen geht hervor, daß sich nach einer Latenzzeit von 18—72 Stunden nach Injektion einer meist letalen Dosis ein fortschreitender Temperaturabfall bei Zimmerwärme von 8—18° einstellt. Er ist von stärkerer oder geringerer Muskelschwäche begleitet, wie dies schon Ellinger und Adler (a. a. O.) beobachtet haben; eigentliche Lähmungen wurden nicht gesehen. Der Blutdruck ist, wie wir in Übereinstimmung mit Ellinger und Adler in Versuch 4, 10 und 11 feststellten, zu dieser Zeit noch nicht geschädigt, er sinkt erst später; auch die Atmung der Tiere zeigt zunächst normale Verhältnisse.

Für die Analyse des Zustandekommens dieses Temperaturabfalls ist es nun entscheidend, daß die Erhöhung der Außentemperatur um einen bestimmten, individuell verschiedenen Betrag (z. B. in Versuch 8 auf 34°, in Versuch 6 auf 27° und später auf 22°) die Körpertemperatur zur Norm zurückführt. Diese relativ sehr hoch liegende Unterkühlungsgrenze nähert sich erst im Reparationsstadium wieder der normalen Unterkühlungstemperatur (Versuch 6 und 7). Ein Teil der Tiere hat dabei die Fähigkeit sich bei Zimmertemperatur von 8—18° zwar nicht auf normale, aber doch auf eine bestimmte Körpertemperatur stunden- und tagelang einzustellen (Versuchstier 4 im Verlauf des 10. I.; Versuchstier 6 im Verlauf des 21., 22., 23., 24. X.; Versuchstier 7 am 21. und 22. II.; Versuchstier 10 am 2. II.), bis schließlich diese Fähigkeit erlischt oder die bereits erwähnte Reparation eintritt. In diesem ersten Stadium der Störung ist das Regulationsvermögen gegen Abkühlung also herabgesetzt, aber noch nicht aufgehoben. Die Vergiftung kann in einzelnen Fällen (Versuch 6 und 7) vorübergehen, und die Tiere können sich von der sonst tödlichen Dosis erholen. Dann bleibt es bei dem geschilderten ersten Stadium der Wärmeregulationsstörung bzw. sie geht allmählich zurück. Der Temperaturabfall kann aber auch jederzeit fortschreitend werden, und in Fällen glücklich gewählter Dosierung, d. h. wenn es nicht bereits vorher zu Atemlähmung kam, konnten wir eine langdauernde Periode exzessiv niedriger Körperwärme beobachten (Versuch 12), in der die Regulation gegen Abkühlung nicht nur herabgesetzt, sondern geradezu aufgehoben war (vergleiche Versuch 6: Einstellung auf 33° bei 8° Außentemperatur mit Versuch 12. Keine Einstellung, sondern Absinken auf 15° bei 18° Außentemperatur) Die Regulation gegen Überhitzung hat sich dagegen in der über-

wiegenden Mehrzahl der Fälle (in fünf von sechs Versuchen) als intakt erwiesen. Die Tiere überhitzten sich erst bei der Außenwärme, die auch im Normalversuche als Grenzwert gefunden war. Nur ein Tier überhitzte sich schon bei etwas niedrigerer Temperatur (Versuch 10).

Mit Rücksicht auf die oft exzessiv niedrige Körperwärme der dysenterievergifteten Kaninchen sagen nun Ellinger und Adler (a. a. O.), die Tiere verhielten sich wie poikilotherme.

Wenn man bei Homoiothermen mit Rücksicht auf die homoiotherm eingestellte Zelle überhaupt von Poikilothermie sprechen darf, so zeigen operativ poikilotherm gemachte Tiere, z. B. Tiere nach Halsmarkdurchschneidung (Freund und Strasmann[1])) oder die Isenschmidschen Hirntiere[2]), ihre normale Körperwärme nur bei einer für jedes Tier ganz bestimmten Umgebungstemperatur. Sie unterkühlen sich nicht nur bei jeder Herabsetzung dieser ihnen adäquaten Erhaltungswärme, sondern sie überhitzen sich auch bei jeder Erhöhung derselben, weil ihr wärmeregulatorischer Zentralapparat durch operative Durchtrennung des Halsmarks oder noch höher gelegener Teile des Zentralnervensystems (Hirnbasis unterhalb des Thalamus) ausgeschaltet wurde. Dagegen sind Dysenterietiere zwar unfähig zur Erhaltung ihrer Körperwärme gegen Abkühlung, sie halten aber in der Regel ihre Körperwärme gegen Überhitzung fest wie im Normalzustande (Versuch 6 zweimal, Versuch 7, 8, 9). Daß sich bei weitgehenderer Schädigung des zentralen Wärmeregulationsapparates ein Tier schließlich auch dem Verhalten eines poikilothermen nähern kann (Versuch 10), hängt vom Vergiftungsgrade ab. Ganz analoge Verhältnisse boten die Antipyrintiere Gottliebs[3]), die sich gleichfalls je nach der Dosierung gegen Überhitzung normal verhielten oder leichter überhitzbar waren.

Wir finden also im ersten Stadium des Temperaturabfalls nach Dysenterietoxin gewöhnlich eine nach oben normal erhaltene Regulationsbreite, d. h. die zentralen Impulse für die physikalische Wärmeabgabe laufen nach wie vor weiter und finden die der Wärmeabgabe vorgeschalteten und untergeordneten Vasomotoren- und Atemzentren in ausreichender Anspruchsfähigkeit. Der Blutdruck ist in diesem Stadium noch hoch und die im Überhitzungsversuche beim Normaltier als Ausdruck der Erregung des zentralen Wärmeregulationsapparates auftretende Wärmedyspnoe stellte sich auch beim ver-

1) Freund und Strasmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 12.
2) Isenschmid und Krehl, Ebenda 1912, Bd. 70, S. 119.
3) Gottlieb, Ebenda 1890, Bd. 26, S. 419.

gifteten Tiere regelmäßig ein[1]). Allerdings ging ein großer Teil der Tiere während des Überhitzungsversuches (Versuch 2), seltener erst nach ihm (Versuch 8, 9), überraschend schnell an Atemlähmung zugrunde, so daß die Versuche nur selten zu Ende geführt werden konnten. Die von der Wärmeregulation ausgelöste dyspnoische Erregung des bereits unter Giftwirkung stehenden und dadurch geschädigten Atemzentrums schlug in Erschöpfung und Lähmung dieses Zentrums um, ohne daß vor dem Versuche eine Schädigung der Atmung erkennbar war. Auch bei dem Tiere, daß sich dem poikilothermen Typus näherte (Versuch 10), waren die ausführenden Organe der Wärmeabgabe intakt (normaler Blutdruck, normale Atmung); hier müssen also die zentralen Impulse für die Wärmeabgabe ausgeblieben sein.

Nicht ganz so einfach liegen die Verhältnisse, wenn wir die starke Einschränkung der Regulationsbreite nach unten, die mangelhafte wärmeregulatorische Reaktion der Tiere gegen Unterkühlung, zu analysieren suchen.

Daß es sich dabei um eine Schädigung der peripheren Apparate der physikalischen Wärmeregulation handelt, ist auf Grund des Verhaltens gegen Überhitzung unwahrscheinlich. Denn die Tiere vermochten sich im Überhitzungsversuche durch maximale Erweiterung z. B. der Ohrgefäße und durch Tachypnöe zu schützen. Deshalb ist die Annahme wahrscheinlicher, daß die peripheren Erfolgsorgane der physikalischen Wärmeregulation, deren Leistung die Tiere vor der Überhitzung schützte, auch imstande gewesen wären, den Impulsen der zentralen Regulierung gegen Abkühlung zu gehorchen. Wenn die Tiere sich trotzdem unaufhaltsam unterkühlen, so weist dies darauf hin, daß eben diese zentralen Impulse fehlen, daß der Temperaturabfall also auf einer Untererregbarkeit oder Unerregbarkeit der regulierenden, die Wärmeabgabe und Wärmebildung aufeinander abstimmenden Zentren beruht.

Zum gleichen Schluß führt die Betrachtung der chemischen Wärmeregulation der Dysenterietiere, soweit wir sie untersuchen konnten. Auch die chemische Wärmeregulierung versagt zweifellos bei dem Temperaturabfall nach Dysenterietoxin. Ja, da er auch eintritt bzw. fortschreitet, wenn man ein Tier z. B. bei einer Außentemperatur von 28° hält (Versuch 8), der Wärmeverlust nach außen also ein sehr geringer ist, so muß das Versagen der chemischen Wärmeregulation sogar die Hauptursache des Temperaturabfalles sein.

1) Vergleiche: Riegel, Pflügers Archiv Bd. 5, S. 629. — Tscheschkow, Doktordissertation, Petersburg 1902 (Laboratorium Pawlow).

Auch hier ist nun die Frage zu erörtern, ob die peripheren Erfolgsorgane der Wärmebildung versagen, d. h. ob das Gift die Wärmebildung in den Geweben selbst hemmt, oder ob die zentrale Verknüpfung von Wärmebildung und Wärmeabgabe mangelhaft funktioniert und endlich ganz aufgehoben ist.

Wir können nun die Möglichkeit einer Herabsetzung der Verbrennungsvorgänge in den Geweben nicht ausschließen, in den späteren Stadien, zur Zeit manifester Kreislaufstörung, muß sie sogar vorhanden sein. Im Beginn des Temperaturabfalls bei noch gutem Kreislauf könnte aber auch eine direkte Giftwirkung auf die Stoffwechselstätten bzw. deren Innervation vorliegen.

Die Untersuchung des Regulationsvermögens nach oben und unten hilft uns hier nicht weiter, und über eigene Versuche über den Gasstoffwechsel der Tiere verfügen wir leider nicht. Es liegen aber kalorimetrische Untersuchungen von Krehl und Matthes[1]) bei Tuberkulinkollapsen vor. Sie haben ergeben, daß diese Kollapse »fast stets mit einer beträchtlichen Herabsetzung der wärmebildenden Prozesse verlaufen, während die Wärmeabgabe verschieden, doch jedenfalls sehr viel häufiger vermindert als vermehrt gefunden wurde«. Wir hätten für die Wärmebildung bei unseren Tieren das gleiche zu erwarten, aber für die Frage, ob die Wärmebildung durch Ausbleiben der zentralen Anregung oder durch Störung der Stoffwechselstätten sinkt, ist damit nichts entschieden. Daß die Wärmeabgabe von Krehl und Matthes einmal vermindert, mitunter aber auch vermehrt gefunden wurde, liegt zweifellos an den Kreislaufverhältnissen, die Krehl und Matthes nicht untersucht haben: Verminderte Abgabe dürfte sich bei gesunkenem Blutdruck finden, vermehrte Abgabe ist jedenfalls nur bei hohem Blutdruck möglich.

Die bei den Dysenterietieren festgestellten Blutzuckerwerte (Versuch 12) entscheiden gleichfalls nichts für oder gegen eine Wirkung des Giftes auf die peripheren Stoffwechselstätten. Sie zeigen zunächst zu Beginn der Temperatursenkung kein einheitliches Verhalten, sind verringert oder normal, um erst bei zunehmender Abkühlung, aber nicht etwa bei bestimmter Unterkühlungstemperatur, zu steigen. Außerdem läßt nach Freund und Marchand[2]) »die Höhe des Blutzuckers weder Schlüsse auf die Zuckermobilisierung, noch auf den Zuckerverbrauch zu«, ganz abgesehen davon, daß die höheren Blutzuckerwerte bei zunehmender Abkühlung auch mit direkter Kältewirkung auf die Leber erklärt werden können (Masing[3])).

1) Krehl und Matthes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 284.

2) Freund und Marchand, Ebenda 1913, Bd. 73, S. 276.

3) Masing, Ebenda 1912, Bd. 69, S. 437.

Wenn wir also auch weder aus der Feststellung der Regulationsbreite, noch aus den kalorimetrischen Untersuchungen von Krehl und Matthes, noch aus den Blutzuckerbestimmungen eine Beteiligung direkter Wirkungen der Kollapsgifte auf die Stätten der Wärmebildung ausschließen können, ja eine solche für das Stadium weitgehender Zirkulationsstörung sogar postulieren müssen, so ergab sich doch aus Beobachtungen bei den für die Analyse des beginnenden Kollapses sehr geeigneten Dysenterietieren, daß die Wärmebildung in dem ersten, noch nicht mit tiefer Blutdrucksenkung einhergehenden Stadium des Temperaturabfalls doch zweifellos noch angefacht werden kann, daß also die Verbrennungsvorgänge in den Geweben auch während des Temperaturabfalls noch einer Steigerung fähig sind. Es zeigte sich nämlich, daß im Versuch 6 die Körperwärme nach Nahrungsaufnahme bei gleichbleibender Außentemperatur von 36,4 auf 37,1° stieg und erst nach 6 Stunden wieder auf den alten Stand zurücksank. Dasselbe Verhalten ließ sich unter den gleichen Bedingungen noch einmal feststellen (Steigerung von 36 auf 37,4° nach Nahrungsaufnahme und nachfolgendes Wiederabsinken). Diese sicher peripher angreifende, spezifisch-dynamische Steigerung der Wärmebildung führt also zum Steigen der Körpertemperatur, wie dies nach operativer Ausschaltung der zentralen chemischen Wärmeregulation (Halsmarkdurchschneidung) Freund und Strasmann (a. a. O.) beobachtet haben. Dies beweist das Funktionieren der peripheren Wärmebildung bei gestörter oder aufgehobener zentraler Regulierung, welch letztere beim Normaltier die Wärmeabgabe nach der veränderten Wärmebildung eingestellt hätte.

Wir kommen somit zu dem Schluß, daß periphere Veränderungen der Wärmebildung, wenn sie auch an dem Zustandekommen des Temperaturabfalls beteiligt sein können, doch nur in zweiter Linie in Betracht kommen. Die Schädigung der zentralen Wärmeregulierung muß als das wesentlichste Moment der Unterkühlung betrachtet werden. Ellinger und Adler (a. a. O.) sprechen überhaupt nur von ihr, nachdem sie den Nachweis der zentralen Wirkung des Dysenterietoxins für den Kreislauf erbracht haben. Wir glauben, durch unsere Versuche diese Auffassung näher begründet zu haben. Für sie spricht auch die Analogie mit den übrigen zentralen Wirkungen des Giftes z. B. auf die Atmung; auch haben wir in zwei Fällen schwerste Krämpfe beobachtet, die den Angriff des Toxins am Zentralnervensystem außer Zweifel stellen. Zudem ist ja auch ganz allgemein die Natur der Kollapsgifte als im wesentlichen zentral lähmender Gifte erkannt.

Lehrreich ist ein Vergleich des Verhaltens der Wärmeregulation unserer Dysenterietiere mit dem von Kaninchen nach Durchschneidung im Dorsalmark (**Freund** und **Strasmann**, a. a. O.). In beiden Fällen unterkühlen sich die Tiere weit leichter als normale, sie überhitzen sich aber nicht leichter. In beiden Fällen ist also nur der Mechanismus für das »Einsparen« der Wärme (Behinderung des Wärmeverlustes und Nachproduzieren von Wärme) gestört, jedoch aus ganz verschiedenen Gründen. An den Brustmarktieren läßt sich die Tätigkeit der zentralen Gegenregulation gegen Unterkühlung durch die Steigerung der Verbrennungen (Gaswechselversuche von **Freund** und **Grafe**[1])) nachweisen. Dennoch können die Tiere ihre Körperwärme nicht erhalten, weil die Erfolgsorgane der physikalischen Wärmeregulation vom Zentrum abgetrennt sind. Das Zentrum funktioniert zwar, kann aber an den Erfolgsorganen der physikalischen Regulation nicht zur Geltung kommen. (Die hier durch die Durchschneidung des Dorsalmarks bedingte Blutdrucksenkung steht im Gegensatz zu der des Kollapstieres: Hier starke Hautdurchblutung mit vermehrter Wärmeabgabe durch Herabsetzung des spinalen Gefäßtonus, beim Kollapstier Verblutung in das Splanchnikusgebiet mit verminderter Wärmeabgabe durch zentrale Vasomotorenlähmung.) Für die Dysenterietiere dagegen haben wir oben die Gründe erörtert, die gegen die Bedeutung eines Versagens der Erfolgsorgane sprechen, also liegt die Störung in den Zentren selbst. (Vergleiche dazu die oben zitierten kalorimetrischen Untersuchungen von **Krehl** und **Matthes** und die Gaswechselversuche von **Freund** und **Grafe**.)

Selbstverständlich brauchen die zentralen wärmeregulierenden Apparate nicht sogleich gelähmt zu sein, wie wir das oben schon ausführten. Ihrer toxischen Ausschaltung kann ein Stadium der Untererregbarkeit vorausgehen. Daß dieses Stadium der Untererregbarkeit gerade beim Dysenterietoxin manchmal so lange andauert, macht dieses Gift für die Analyse des Kollapses so geeignet. Die Versuche 4, 6, 7 und 10 beweisen, daß die zentrale Regulierung zwar nicht zur Einstellung auf normale Körpertemperatur ausreichte, daß sie aber doch noch funktionierte.

Die Kollapstiere zeigen somit in dem Verhalten ihrer Wärmeregulation gleichsam das Spiegelbild der Verhältnisse im Fieber[2]). In beiden Fällen Störung der zentralen Regulationsapparate, im Fieber

1) **Freund** und **Grafe**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 135.
2) **Krehl**, Wesen und Behandlung des Fiebers. Verh. d. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1913, Bd. 30, S. 26.

Übererregung derselben, im Kollaps Untererregbarkeit bis zur völligen Ausschaltung durch Lähmung.

Wollen wir danach die kollapsmachenden Gifte mit den als Antipyretika verwendeten Arzneimitteln vergleichen, so ergibt sich nach dem Gesagten kein prinzipieller, wohl aber ein praktisch entscheidender gradueller Unterschied in der Einwirkung beider Gruppen auf die Wärmeregulation. Bei den Kollapsgiften geht die Beruhigung, d. h. Untererregbarkeit des zentralen wärmeeinsparenden Apparates alsbald in Lähmung über, und es läßt sich daher keine Dosis ausfindig machen, die nur zu mäßiger Temperaturerniedrigung ohne Gefahr eines raschen Abfalls führt. In toxischen Gaben sind allerdings auch die Antipyretika Kollapsgifte. In therapeutischen Dosen dagegen wirken die brauchbaren unter ihnen nicht brüsk auf die Wärmeregulation. Sie schädigen auch die Vasomotorenzentren in therapeutischen Gaben nicht, da sie in weitgehendem Maße elektiv die Wärmeregulation beeinflussen. Hierin liegt ein weiterer wesentlicher Unterschied gegenüber dem Verhalten der Kollapsgifte, deren lähmende Wirkung auf die zentralen wärmeregulierenden Apparate schon gleichzeitig oder sehr bald danach auch auf die Vasomotoren- und Atemzentren übergreift.

Wir finden also nach Dysenterietoxin: in der Hauptsache eine zentrale Regulationsstörung bei im wesentlichen intakten peripheren Apparaten der Wärmebildung und Wärmeabgabe. Die zentrale Störung betrifft nur die Gegenregulierung gegen Unterkühlung, die Gegenregulation gegen Überhitzung bleibt im allgemeinen erhalten.

Wer sich mit H. H. Meyer[1]) vorstellt, daß die Wärmeregulation von zwei getrennten Zentren beherrscht wird, kann die Störung des Regulationsapparates durch Dysenterietoxin als eine isolierte Schädigung des Wärmzentrums formulieren, bei der nur in besonderen Fällen das Kühlzentrum mitbeteiligt ist. Die diesen beiden Zentren zugeschriebenen wärmeregulatorischen Funktionen sind jedenfalls toxikologisch trennbar.

---

1) H. H. Meyer, Theorie des Fiebers und seiner Behandlung. Verh. d. deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1913, Bd. 30, S. 15.

XIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle-Wittenberg.

Über die Bindungsgröße des Chloroforms und Äthylalkohols an die roten Blutkörperchen während der Hämolyse.

Von

G. Apitz und **M. Kochmann**
Volontärassistent Oberassistent
am Institut.

Unseres Wissens liegen bisher keine Versuche vor über die quantitative Bindung der hämolytischen Substanzen an eine bestimmte Menge roter Blutkörperchen bei verschiedener Konzentration in der umgebenden Lösung. Wir nahmen daher an zwei Narkotika der aliphatischen Reihe, nämlich an Chloroform und Äthylalkohol, derartige Untersuchungen vor. Wir wählten gerade diese beiden Substanzen, weil ihre Analyse verhältnismäßig leicht ausführbar ist und hinreichend genaue Zahlen liefert.

Versuchsanordnung.

Die Versuche sind durchweg an Rindererythrocyten angestellt, die viermal mit isotonischer Kochsalzlösung gewaschen waren. Die Blutkörperchen wurden in soviel 0,9 %iger Kochsalzlösung aufgeschwemmt, daß zunächst das ursprüngliche Blutvolumen wieder erreicht wurde. Darauf wurde eine Zählung in der Bürkerschen Zählkammer vorgenommen. Nach ihrem Ausfall wurde dann noch so viel Kochsalzlösung zugesetzt, daß die Anzahl der roten Blutkörperchen etwa 2—2,5 Millionen im Kubikmillimeter betrug. In einigen Fällen verdünnten wir die Blutkörperchenaufschwemmung noch weiter um das Fünffache. Das Ergebnis wurde durch Zählung nachgeprüft. Von dieser Blutlösung wurden, nach Durchschütteln zur gleichmäßigen Verteilung, 30 oder 40 ccm mit der Pipette abgemessen und mit 60 oder 80 ccm Kochsalzlösung versetzt, die das Narkotikum in bestimmten Mengen enthielt. Zum Vergleich wurden Versuche angestellt, bei denen die gleichen Mengen Chloroform oder Alkohol in destilliertem Wasser gelöst waren. Auf diese Weise erhielten wir Lösungen des Hämolytikums, in denen die roten Blutkörperchen von An-

fang an schon hämolysiert waren. Da die Hämolyse bei Zimmertemperatur eher einsetzt als bei 0° — wenigstens ist das beim Chloroform deutlich —, wurden die Versuche immer bei 0° vorgenommen, um bei gleicher Temperatur mit hämolytischen Konzentrationen arbeiten zu können, ohne Hämolyse hervorzurufen. Die Ansätze wurden 15—60 Minuten bei 0° stehen gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit, die, wie wir gleich bemerken möchten, für die Fixation des Hämolytikums in den angegebenen Grenzen ohne Bedeutung ist, wurden die Ansätze zentrifugiert und die quantitative Bestimmung des Hämolytikums sowohl in der hämolysierten Lösung wie in der farblosen Flüssigkeit vorgenommen, die über den abzentrifugierten Erythrocyten stand. Aus dem Unterschied dieser beiden Analysen wurde rechnerisch die auf die roten Blutkörperchen fixierte Substanzmenge gefunden. Bei der Berechnung ist zu berücksichtigen, daß die roten Blutkörperchen ein bestimmtes Volumen einnehmen und infolgedessen die überstehende Flüssigkeit bei einem Volumen der Blutkörperchen von beispielsweise 3 ccm nicht 90 ccm, sondern nur 87 ccm betrug. Das Volumen der roten Blutkörperchen wurde unmittelbar gemessen, wobei wir sehr gut übereinstimmende Werte mit den Zahlen fanden, die wir mit Hilfe der Vierordtschen Tabellen rechnerisch gefunden hatten.

Beispiel: 30 ccm einer Blutkörperchenaufschwemmung, die in 1 cmm 2,5 Millionen rote Blutkörperchen enthielt, mußte rechnerisch 3,1 ccm rote Blutkörperchen enthalten; gemessen wurden 3 ccm.

Da die hämolytische Konzentration von Chloroform nicht bekannt war, wurde sie zunächst in Vorversuchen bestimmt. Sie betrug 0,2–0,25 Gew.%. Bei 0,2% ist teilweise, bei 0,25% völlige Hämolyse bei Zimmertemperatur aufgetreten. Zum Vergleich bestimmten wir auch die hämolytische Konzentration des Äthers, die wir mit 4% fanden. Die hämolytische Konzentration des Alkohols ist von Fühner und Neubauer[1]) festgestellt worden, die vollkommene Hämolyse bei etwa 15 Gew.% Alkohol fanden. Wir konnten die Zahl bestätigen, indem wir Anfänge der Hämolyse der Rindererythrocyten in der von uns gewählten Menge bei 10%, vollkommene Hämolyse bei 15% auftreten sahen.

In der Tabelle 1 sind die in Betracht kommenden Zahlen für die genannten drei Narkotika zusammengestellt.

Tabelle 1.

Narkotikum	Gew.%	Hämolytische Konzentration In Normallösung	Hämolytische Konzentration Millimol im Liter	Verhältnis Chloroform = 1
Chloroform .	0,25	1/47,8	20,9	1
Äther	4,00	1/1,85	54,1	26
Äthylalkohol	15,00	3,3/1	3260,9	155

1) Fühner, H. und Neubauer, E., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 56, S. 333.

Die Bestimmung des Chloroforms geschah nach den Angaben Gepperts[1]) und Nicloux'[2]) (Abdestillieren des Chloroforms bei saurer Reaktion [Weinsäure]. Auffangen des Chloroforms in alkoholischer Kalilauge, wodurch das Auffangen des abdestillierten Chloroforms in Alkohol und der nachfolgende Zusatz von Kalilauge in eine Operation zusammengezogen werden. Zerstörung am Rückflußkühler und Titration der Chloride mit n/10 $AgNO_3$ nach Mohr). Zur Analyse wurden möglichst große Mengen der zu untersuchenden Flüssigkeit verwendet. Für die Bestimmung des Alkohols wurde der Alkohol abdestilliert und in einer Vorlage aufgefangen, als die ein Meßkölbchen von 150 ccm Inhalt diente. Nach Auffüllen des Destillats auf 150 ccm wurde der Prozentgehalt pyknometrisch bestimmt.

Die angegebenen analytischen Methoden sind für unsere Zwecke ausreichend. Nur bei sehr niedrigen Konzentrationen des Chloroforms und Alkohols und gleichzeitiger sehr geringer Zahl der Erythrocyten waren die Fehlergrenzen größer als die gefundenen Unterschiede im hämolysierten und nicht hämolysierten Ansatz.

Die Versuchsergebnisse lassen sich kurz in den folgenden Tabellen zusammenfassen (siehe Tabelle 2 und 3).

Es ergeben sich aus diesen Tabellen die Mengen des Chloroforms und Alkohols, die im ganzen an die Erythrocyten gebunden sind. Da die Anzahl der roten Blutkörperchen bekannt ist, so konnte auch festgestellt werden, wieviel von der hämolytischen Substanz auf eine bestimmte Anzahl, z. B. eine Milliarde Erythrocyten fixiert ist, entweder wenn Hämolyse eintritt oder geringere Konzentrationen als die hämolytischen zugesetzt waren.

Wenn man die Mengen des in 100 ccm roter Blutkörperchen fixierten Hämolytikums mit denen vergleicht, die in 100 ccm der umgebenden Lösung vorhanden sind, so erhält man einen Quotienten, der beim Chloroform im Mittel 6,8 : 1, beim Alkohol 1,7 : 1 beträgt. Es muß jedoch betont werden, daß dieser von uns berechnete Quotient weder der Teilungskoeffizient zwischen Erythrocyten und Kochsalzlösung ist, noch mit dem von Overton[3]) bestimmten Teilungskoeffizienten zwischen Öl und Wasser verglichen werden kann. Allerdings wird er sich dem Teilungskoeffizienten zwischen Erythrocyten und Salzlösung nähern, da nach Nicloux[4]) die Verteilung zwischen roten Blutkörperchen und Plasma mit 7—8 : 1 angenommen werden muß und Pohl[5]) den Wert mit 2,5—4 : 1 bestimmt hat.

1) Gepperts Schüler Schneider, Hölscher Günter usw. Inaug.-Diss., Gießen, 1904—1912.

2) Nicloux, M., Les anesthétiques généraux. Paris 1908.

3) Overton, E., Studien über die Narkose. Jena 1901.

4) Nicloux, M., a. a. O.

5) Pohl, J., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 28, S. 239.

Tabelle 2.

Chloroform.

a	*b*		*c*[1])	*d*	*e*		*f*				*g*
Konzentration in Gew. %	Molekulare Konzentration 1 In Normallösung	Molekulare Konzentration 2 In Millimol	Zahl der roten Blutkörperchen in 1 cmm der verwendeten Blutkörperchenaufschwemmung (in Millionen)	In den 120 ccm der hämolysierten Blutlösung gefunden in g	In der überstehenden farblosen Flüssigkeit des Ansatzes gefunden 1 im ganzen in g	2 in 100 ccm in g	Folglich gebunden 1 im ganzen in mg	2 auf 1 Milliarde Erythrocyten in mg	3 auf 100 ccm Erythrocyten α in g	β in Millimol	Quotient $f3\alpha : e2$
0,314	1/38	26	0,56	0,3768	0,3596	0,302	17,2	0,768	1,92	161	6,4 : 1
0,2632	1/45	22	2,02	0,3160	0,2712	0,232	44,8	0,560	1,4	117	6,3 : 1
0,2594	1/46	21,8	0,56	0,3012	0,2896	0,243	21,6	0,982	2,34	196	9,7 : 1
0,2397	1/50	20	2,6	0,2876	0,2424	0,209	45,2	0,435	1,13	95	5,4 : 1
0,2343	1/51	19,7	2,075	0,2812	0,2424	0,207	38,2	0,468	1,21	101	6 : 1
0,2129	1/56	18	0,56	0,2556	0,2444	0,205	11,2	0,5	1,25	105	6 : 1
0,2135	1/56	18	0,48	0,2534	0,2419	0,203	11,7	0,609	1,52	127	7,6 : 1

1) Da die 40 ccm der verwendeten Blutkörperchenaufschwemmung noch mit der doppelten Menge Chloroform-Kochsalzlösung versetzt wurden, beträgt die Zahl der roten Blutkörperchen in 1 cmm des Ansatzes nur $^1/_3$ der oben angegebenen.

Tabelle 3.

Alkohol.

a	b		c[1]	d	e		f				g
Konzentration in Gew. %	Molekulare Konzentration 1 In Normallösung	2 In Millimol	Zahl der roten Blutkörperchen in 1 cmm der verwendeten Blutkörperchenaufschwemmung (in Millionen)	In den 90 ccm der hämolysierten Blutlösung gefunden in g	In der überstehenden farblosen Flüssigkeit des Ansatzes gefunden 1 im ganzen in g	2 in 100 ccm in g	Folglich gebunden 1 im ganzen in mg	2 auf 1 Milliarde Erythrocyten in mg	3 auf 100 ccm Erythrocyten α in g	β in Millimol	Quotient $f3\alpha : e_2$
10,944	2,38/1	2380	2,5	9,8496	9,2290	10,608	620,6	8,267	20,69	4498	2 : 1
10,608	2,31/1	2310	2,35	9,5472	8,9366	10,272	610,6	8,661	21,65	4706	2,1 : 1
7,656	1,66/1	1660	2,6	6,8904	6,6567	7,656	233,7	2,996	7,50	1630	1 : 1
4,134	1/1,1	899	2,5	3,7206	3,3199	3,816	400,7	5,342	13,32	2896	3,5 : 1
2,862	1/1,16	622	2,6	2,5758	2,4899	2,862	85,9	1,101	2,75	598	1 : 1
10,608	2,31/1	2310	0,5	9,5472	9,4836	10,608	63,6	4,240	10,60	2304	1 : 1
7,656	1,66/1	1660	0,5	6,8904	6,8444	7,656	46,0	3,667	7,66	1665	1 : 1

1) Da die 30 ccm der zum Ansatz verwendeten Blutkörperchenaufschwemmung noch mit 60 ccm Alkohol-Kochsalzlösung versetzt wurden, so beträgt die Zahl der roten Blutkörperchen in 1 cmm des Ansatzes nur 1/3 der angegebenen Zahl.

Die molekularen Mengen, die auf die roten Blutkörperchen bei beginnender Hämolyse fixiert worden sind, entsprechen Normallösungen von n/9,5 Chloroform und 4,6 n/l Alkohol, oder in Millimol im Liter ausgedrückt: 105 Millimol Chloroform und 4600 Millimol Alkohol. Sie stehen also in einem molekularen Verhältnis von 1 : 44.

Führer und Neubauer[1]) haben nun nachgewiesen, daß die hämolytische Wirkung der Narkotika der Alkoholreihe sich mit dem Teilungskoeffizienten zwischen Öl und Wasser gleichsinnig ändert, also der H. Meyer-Overtonschen Narkosetheorie folge.

Es konnte mithin angenommen werden, daß die Hämolyse ähnlich wie die Narkose durch die Veränderungen zustande komme, die die Blutkörperchenlipoide durch die Tatsache der Lösung des Hämolytikums erleiden. Dann würde man sich vorstellen müssen, daß äquimolekulare Mengen in den Zellipoiden die gleichen Wirkungen ausüben; oder man könnte annehmen, daß die in den Erythrocyten gelösten Mengen Hämolytikum wenigstens in einem bestimmten molekularen Verhältnis ständen, indem vom Alkohol etwa 2,6 mal mehr Moleküle nötig seien als vom Chloroform, da das Molekulargewicht des Alkohols 2,6 mal kleiner ist als das des Chloroforms.

In unseren Versuchen zeigt sich jedoch, daß ein derartiges Verhältnis sich nicht aufstellen läßt. Die Mengen des auf die roten Blutkörperchen fixierten Narkotikums sind weder äquimolekular, noch stehen sie in diesem Verhältnis von 1 : 2,6. v. Knaffl-Lenz[2]), der einen ähnlichen Gedankengang für die Narkose entwickelt, versucht die molekulare Konzentration des Narkotikums in den Zellipoiden aus dem Teilungskoeffizienten und der gerade zur Narkose hinreichenden Konzentration zu berechnen. Er kommt dabei zu dem Ergebnis, daß die bloße Lösung des Narkotikums in den Lipoiden nicht das Wesentliche für die Narkose sein kann. Auf Grund unserer durch die Analyse gefundenen Zahlen müssen wir uns dem Urteil v. Knaffl-Lenz insofern anschließen, als die Hämolyse durch Alkohol und Chloroform durch die bloße Lösung in den Lipoiden nicht erklärt werden kann. Damit ist der Ansicht von der Bedeutung der Lipoidlöslichkeit für das Zustandekommen der Hämolyse unseres Erachtens aber keineswegs die Berechtigung entzogen. Die Löslichkeit des Narkotikums in den Zellipoiden ist zwar nicht Ursache des hämolytischen Vorgangs, nicht das Wesen der Hämolyse, wohl aber eine unumgängliche Vorbedingung für sie, vielleicht der Transport-

1) Führer, H. und Neubauer, E., a. a. O.
2) v. Knaffl-Lenz, E., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84, S. 66.

weg, um die hämolytische Substanz an oder in die Zelle zu schaffen, wo sie dann ihre spezifische Wirkung irgendwelcher Art entfaltet.

Die quantitative Bestimmung der in den roten Blutkörperchen gebundenen Menge hämolytischer Substanz wird vielleicht die Grundlage abgeben können, um den Vorgang der Hämolyse, und vielleicht auch der Narkose, in eine bestimmte Art physikalischer oder physikalisch-chemischer Beeinflussung und Veränderung der Erythrocyten einzuordnen.

Zusammenfassung:

1. Die Hämolyse der Rinderblutkörperchen wird durch eine 0,2—0,25 %ige Chloroform-, 4 %ige Äther- und 10—15 %ige Alkohollösung bei Temperatur von 18—20° C hervorgerufen.

2. Sowohl in dieser hämolytischen Konzentration von Chloroform und Alkohol, wie auch in schwächerer Lösung, werden meßbare Mengen des Hämolytikums an die Erythrocyten gebunden. Bei der Hämolyse sind es etwa 0,5 mg Chloroform und 8,5 mg Alkohol auf 1 Milliarde roter Blutkörperchen des Rindes.

3. Die molekularen Konzentrationen von Alkohol und Chloroform, die Hämolyse hervorrufen, stehen im Verhältnis von 1 : 115—118, die fixierten Mengen in einem ungefähren Verhältnis von 1 : 44.

4. Beziehungen zwischen der molekularen Größe der fixierten Menge und der hämolytischen Wirkung sind nicht erkennbar. Die Hämolyse läßt sich infolgedessen nicht als einfacher Lösungsvorgang in den Blutkörperchenlipoiden erklären.

XV.

Aus der Medizinischen Klinik Kiel.
(Direktor: Prof. Dr. A. Schittenhelm.)

Die Wirkung der Muskelarbeit auf Blut- und Harnzucker beim Diabetiker.

Von

Dr. M. Bürger,

Privatdozent und Oberarzt der Klinik.

(Mit 11 Kurven im Text.)

Inhaltsverzeichnis.

Vorbemerkungen über die Wirkung der Arbeit auf den Zuckergehalt des gesunden Menschen.

Arbeit erniedrigt den Blutzucker. Diese Tatsache ist seit langem bekannt. Cheauvau und Kauffmann[1]) fanden bei Versuchen am Levator palp. sup. des Pferdes im Venenblut 10% weniger Zucker während der Arbeit als in der Ruhe. Dasselbe fand Quinquaud[2]) beim Hund, Weiland[3]) beim Menschen. Demgegenüber hat Lichtwitz[4]) darauf hingewiesen, daß beim Normalen kurzdauernde, aber intensive Muskelarbeit den Blutzuckergehalt nicht in allen Fällen herabsetzt. Ich selbst[5]) konnte diese Widersprüche aufklären: In Reihenbestimmungen zeigte es sich, daß eine einmalige Untersuchung nur unvollkommenen Aufschluß über die Wirkung der Arbeit auf den Blutzuckergehalt geben kann, da die Veränderungen des Zuckerwertes bei verschiedenen Personen und gleicher Leistung zu verschiedenen, nicht vorher übersehbaren Zeiten nach der Arbeit eintreten. Nach einer mittleren Arbeitszeit von 122 Minuten und einer Leistung (Treppensteigen) von 24000 kgm sank der Blutzucker im Mittel um 28% des Ruhewertes, nachdem die Versuchspersonen vom Abend des Vortages bis zum Abschluß der Untersuchung nüchtern geblieben waren. In der gewählten Versuchsanordnung überdauert die Arbeitshypoglykämie die eigentliche Arbeitszeit bei nüchternen Menschen um Stunden; oft geht ihr auch beim Stoffwechselgesunden eine kurzdauernde Hyperglykämie voraus.

v. Moraczewski[6]) fand nach körperlichen Bewegungen ein Ansteigen des Blutzuckers, ebenso sahen Benthin[7]) und Ryser[8]) während der starken Muskelanstrengungen in der Austreibungszeit eine — wie sie meinen — gesetzmäßige Geburtshyperglykämie. Lillie[9]) hat im Lichtwitzschen Laboratorium weitere kurzdauernde Arbeitsversuche am Ergostaten machen lassen. Sie fand bei 17 Nichtdiabetikern 8mal Schwankungen innerhalb des Ruhewertes um $\pm 10\%$. 2mal Erniedrigung über 10%, 7mal Erhöhung über 10% des Ruhewertes.

---

1) Cheauvau und Kauffmann, C. r. de l'acad. de science 1887, Bd. 104 und 105.

2) Quinquaud, C. r. soc. biol. 1886, Bd. 410.

3) Weiland, D. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 92.

4) Lichtwitz, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 22.

5) Bürger, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1916, Bd. 5, S. 125.

6) v. Moraczewski, Biochem. Ztschr. Bd. 71, S. 268.

7) Benthin, Ztschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 69.

8) Ryser, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 118, S. 408.

9) Lillie, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1918, Bd. 6, S. 91.

Grote[1]) veröffentlicht einige Zahlen, die er nach Arbeiten im Bergonieschen Stuhl erhalten hat. Die Dauer der Arbeit betrug 25 Minuten. Vor dem Versuch und alle 5 Minuten während der Arbeit wurde eine Blutprobe entnommen. Die Blutzuckerkurve stoffwechselgesunder Menschen verlaufe »während dieser Arbeit im allgemeinen horizontal mit einer leicht sinkenden Tendenz«.

Naturgemäß hat die Frage der Wirkung der Arbeit auf den Zuckergehalt des Blutes für Theorie und Behandlung des Diabetes besondere Bedeutung. In vielen Fällen vermindert Muskelarbeit die Zuckerausscheidung beim Diabetiker. Das ist seit langem bekannt. Man ging so weit, die Arbeit als »Heilmittel des Diabetes« zu bezeichnen (Zimmer[2])). Es wurde aber schon früh von Külz[3]) und später eindringlich von v. Noorden[4]) darauf hingewiesen, daß besonders in schweren Fällen Muskelarbeit die Glykosurie steigern kann. Naunyn[5]) fordert unter allen Umständen eine Kontrolle des Arbeitserfolgs und warnt davor, die Anstrengung zu übertreiben, da zweifelsohne bei manchen Diabetischen körperliche Strapazen sehr ungünstig wirken.

Es ist daher von Wichtigkeit, zu wissen wie der einzelne Diabetiker auf die Muskeltätigkeit reagiert. Wie man eine solche Arbeitstoleranzprüfung in einfacher Weise durchführen kann, soll an anderer Stelle erörtert werden. Zunächst ist es nötig, darüber klar zu werden, wie die Arbeit auf den Gehalt des Blutes an Zucker beim Diabetiker wirkt. Lichtwitz und nach ihm Lillie und Zachariä[6]) haben über diese Frage Untersuchungen angestellt. Das Verhalten des Blutzuckers im Anschluß an die Arbeit war kein einheitliches. Es kamen fast ebenso viele Fälle mit Erhöhung wie mit Erniedrigung des Blutzuckerwertes zur Beobachtung. Auch bei ein und demselben Patienten wurden zu verschiedenen Zeiten ungleiche Resultate erzielt. Grote[7]) fand bei Diabetikern eine viel größere Beweglichkeit des Blutzuckerspiegels unter der Arbeit; unter 20 Fällen sah er vier, die bereits nach 5 Minuten eine Senkung aufwiesen. Eine ansteigende Kurve hält er für den mittelschweren Diabetes für typisch. Die

1) Grote, Zentrlbl. f. innere Med. 1918, Bd. 39, Nr. 23, S. 353.

2) Zimmer, Die Muskeln eine Quelle, die Muskelarbeit ein Heilmittel des Diabetes. Karlsbad 1880.

3) Külz, Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Marburg 1874/75.

4) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. Wien 1912.

5) Naunyn, Der Diabetes mellitus. Wien 1906, S. 433.

6) Zachariä, G., Dissertation, Göttingen 1914.

7) Grote, a. a. O.

neuesten Untersuchungen stammen von Brösamlen und Sterkel[1]). Sie sind an vier Diabetikern in Reihenbestimmungen angestellt. Die Autoren kommen zu dem Resultat, daß ermüdende Muskelarbeit in der Regel eine Blutzuckergehaltsvermehrung zur Folge hat. Ein Zusammenhang zwischen dem Ausfall der Reaktion und der Schwere der Erkrankung, eine gesetzmäßige Beeinflussung der Arbeitsblutzuckerkurve durch diabetische Behandlung, wird nicht anerkannt.

Diese widersprechenden Ergebnisse, die sich einer bestimmten Regel nicht einfügen lassen, veranlaßten mich zu dem Versuch, durch möglichst einfache und übersichtliche Gestaltung der Bedingungen eine Gesetzmäßigkeit der Blutzuckerschwankungen beim arbeitenden Diabetiker aufzudecken. Ich fragte mich, wie weit folgende Faktoren: die verschieden starke »Anstrengung«, die quantitativen Abweichungen in der Bemessung der geforderten Leistung unter Berücksichtigung der Zeit- und Gewichtseinheit, die dem Versuch voraufgehende Ernährung, schließlich auch der klinische Charakter der Krankheit für die Gestaltung der Blutzuckerkurve des Diabetikers nach der Arbeit maßgebend seien.

Versuchsanordnung.

Ich wählte als Arbeit wieder die Steigearbeit auf der Treppe. An diese Tätigkeit ist der Stadtbewohner durch tägliche Übung gewöhnt. Überanstrengungen kommen bei relativ großer äußerer Leistung nicht vor. Die Arbeit ist dosierbar und läßt sich berechnen. Es wurden im allgemeinen eine Leistung von 416 m Steigearbeit in 1—1½ Stunden vollbracht; als zu hebende Last kommt neben dem Körpergewicht bei einer Reihe der Fälle nur das Gewicht der Kleider in Betracht, bei anderen besonders kräftigen Leuten wurde neben den Kleidern ein Sandsack von maximal 8 kg Gewicht getragen. In den Protokollen ist als Gesamtleistung das Produkt aus der erstiegenen Höhe und dem Gewicht des belasteten bzw. unbelasteten Körpers in Kilogrammetern angegeben. Die Arbeit beim Abwärtssteigen blieb unberücksichtigt. Bei Berechnung des Kalorienverbrauchs bzw. des ihm entsprechenden Zuckerverbrauchs wurde ein Nutzeffekt von 25 % in Ansatz gebracht. Wesentlich für einen gleichmäßigen Ausfall der Versuche ist die Vermeidung jeder interkurrenten Nahrungszufuhr. Bang[2]) weist mit Nachdruck darauf hin, daß selbst bei »absoluter Diabetesdiät« der Blutzucker nach der Mahlzeit steigt. Da die ersten Versuche allein darauf abzielten, die Entzuckerung zu beschleunigen, wurden sie ganz zu Beginn der diätetischen Kur gewöhnlich nach dem ersten Tag mit strenger Kohlehydratkarenz angestellt. In der überwiegenden Zahl der Fälle ist eine rasche Entzuckerung mit durchgreifender Kohlehydratentziehung durchgeführt, indem nach 1—3 Tagen mit freigewählter

---

1) Brösamlen und Sterkel, D. Arch. f. klin. Med. 1919, Bd. 130, S. 358.

2) Bang, Der Blutzucker. Wiesbaden 1913.

Kost die Kohlehydrate sofort bis auf Gemüse aus dem Speisezettel gestrichen werden. In späteren Versuchen, in denen die Wirkung voraufgehender Kohlehydratbelastung auf die Arbeitszuckerkurve untersucht wurde, gingen dem Arbeitstag ein oder mehrere Hafertage oder solche mit Brotzulagen voraus. Einzelheiten sind in den Protokollen vermerkt.

Eine zweite Aufgabe war, die Frage zu beantworten, ob die Harnzuckerwerte den Schwankungen des Blutzuckers in gleichsinniger Weise folgen. Es zeigte sich bald, daß das durchaus nicht immer der Fall ist. Um im Stundenversuch den Harnzucker quantitativ bestimmen zu können, mußte für eine genügende Diurese gesorgt werden, da besonders in der Arbeitsperiode die Harnsekretion sehr spärlich ist, oder ganz versiegt, wenn dem nicht durch reichliche Flüssigkeitszufuhr entgegengewirkt wird. Das ist um so wichtiger, als bekannt ist, daß bei schlechter Diurese, auch wenn die Nieren intakt sind, die Glykosurie sistieren kann (Rose[1]; Pollak[2])). Pollak zeigte folgendes: Intravenöse Injektion von Adrenalin führt regelmäßig zu Hyperglykämie. Diese ist nicht immer hochgradig genug, um bei der gleichzeitigen Diuresehemmung Glykosurie zu bewirken. Wird aber für gleichzeitige Diurese Sorge getragen, so tritt Zucker in den Harn über. Dementsprechend wurde in allen Versuchen durch einmalige oder in den späteren durch stündliche Flüssigkeitszufuhr die Diurese in Gang gehalten. Es wurde in allen Fällen der Zucker nach Bertrand bestimmt, und zwar im Plasma. Ich überzeugte mich, daß bei Verwendung von Plasma, welches nur schlecht am Filterpapier haftet, nach dem Bangschen Verfahren auch nach der zweiten und dritten Modifikation Doppelbestimmungen ungenügende Übereinstimmungen zeigten, während Parallelbestimmungen nach Bertrand in der von Möckel und Frank[3]) angegebenen Modifikation gleiche Werte oder Abweichungen in den Grenzen von 1—3 % der gefundenen Zahlen ergaben. Enteiweißt wurde nach Michaelis und Rona[4]). Zur Verwendung kamen für zwei Doppelbestimmungen je 10 ccm Natriumfluoridplasma; in die Tabellen ist das Mittel aus den gefundenen Werten aufgenommen. Abweichungen, die über 5 % hinausgehen, wurden als Bestimmungsfehler ausgeschaltet. Ein weiterer Vorteil der Methode der Plasmauntersuchung ist folgender: Man ist bei dem Bangschen Verfahren darauf angewiesen, Vollblut zu untersuchen. Wie ich später zeigen werde, verliert aber das Blut nach der Arbeit erheblich an Wasser. Das Verhältnis von Blutkörperchen: Plasma wechselt dauernd. Die Schwankungen des Zuckergehaltes machen sich aber naturgemäß zunächst im Plasma geltend, von dem nach meinen Ausführungen bei der Verwendung von Vollblut unbekannte Mengen zur Untersuchung kommen. Es scheint mir daher richtiger, für vergleichende Untersuchungen nur Serum bzw. Plasma zu verwenden, besonders auch deshalb, weil die Ausschläge an diesem Material erheblich größere sind. Bei Vergleichungen des Gehaltes an Harnzucker und Blutzucker ist, worauf schon Frank[5])

---

1) Rose, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 50, S. 15.
2) Pollak, Ebenda Bd. 61, S. 164.
3) Möckel und Frank, Z. f. phys. Chem. 1910, Bd. 65, S. 69.
4) Michaelis und Rona, Biochem. Ztschr. Bd. 7, S. 329 und Bd. 8, S. 356.
5) Frank, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 72, S. 387.

hinweist, allein die Zuckerbestimmung im Plasma zulässig. Das Blut wurde durch Zusatz von Natriumfluorid flüssig gehalten, sofort nach der Gewinnung verarbeitet. Die Zuckerbestimmungen im Harn wurden polarimetrisch gemacht. Waren die Mengen sehr gering, so wurde gleichfalls nach Bertrand titriert. In vielen Fällen wurden gleichzeitig jodometrisch das Azeton, und um die Diureseverhältnisse aufzuklären, Kochsalz und Stickstoff bestimmt. Die Patienten wurden vor und nach der Arbeitsleistung gewogen, in den späteren Versuchen, um über die Wasserausscheidungsverhältnisse ins klare zu kommen, stündlich. In einigen Fällen wurde im Blute neben dem Zucker die Serumkonzentration bestimmt. Ich gebe im folgenden die Ergebnisse der Untersuchungen tabellarisch wieder.

Die verschiedenen Kurventypen.

Die Plasmazuckerkurven, die beim Diabetiker nach der Arbeit erhalten werden, zeigen einen sehr wechselnden Verlauf. Es soll hier noch einmal betont werden, daß sämtliche Versuche am nüchternen Probanden 12—14 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme durchgeführt wurden. Es ist sicher, wie ich aus Parallelversuchen ohne Arbeit ersehe, daß eine akute Senkung des Zuckerspiegels allein durch Nahrungsentziehung erreicht werden kann. Das ist bei der Beurteilung der Kurventypen die eine Minderung des Plasmazuckergehaltes zeigen, im Auge zu behalten. So fand ich bei Fällen, die seit dem Vorabend ohne Nahrung blieben, folgende Werte:

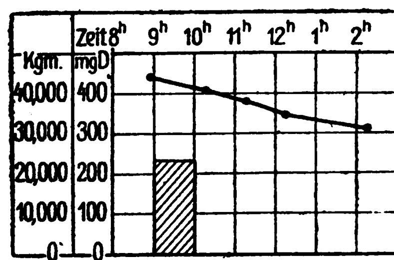
Fall XIX, 11. X. 1919, $8^h 25'$: 0,283 %, $1^h 5'$: 0,238 % Plasmazucker; Senkung um 15,9 %.
Fall XX, 16. X. 1919, $8^h 55'$: 0,540 %, $12^h 35'$: 0,461 % Plasmazucker; Senkung um 14,6 %.
Fall XXII, 15. XII. 1919, $9^h 25'$: 0,386 %, $1^h 20'$: 0,296 % Plasmazucker; Senkung um 23,2 %.

Durch eine interkurrente Nahrungszufuhr würde der Fehler in der umgekehrten Richtung liegen und die Verhältnisse in unübersehbarer Weise kompliziert werden. Andererseits sind aber die Versuchsergebnisse, soweit sie eine Steigerung der Zuckerwerte aufweisen, bei meiner Anordnung um so höher zu bewerten, als die anderen Momente, die dafür verantwortlich gemacht werden könnten, nicht in Frage kommen. Nur der Aderlaß als solcher bewirkt, wenn er groß genug ist, ein nicht unbeträchtliches Ansteigen des Blutzuckers. Dabei ist aber die Menge des auf einmal abgelassenen Blutes maßgebend. So entnahm Hirsch[1]) an einem Tage zwei Kaninchen in fünf bzw. sieben Aderlässen etwa ein Drittel des Gesamtblutes, ohne daß der Blutzuckergehalt sich merklich änderte. In den hier zur Diskussion

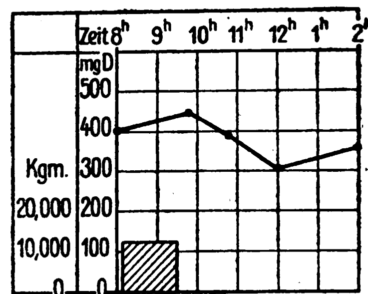
1) Hirsch, E., Biochem. Ztschr. 1915, Bd. 70, S. 191.

stehenden Versuchen wurde höchstens $^1/_{25}$ der Gesamtblutmenge in kleinen Teilportionen entzogen. Das wird nach meinen Erfahrungen am Gesunden sowohl wie am Diabetiker ohne Vermehrung des Blutzuckers ertragen. Das ist begreiflich, weil man weiß, daß nur ein durch einen großen Aderlaß bedingter, rascher Einstrom von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn eine Aderlaßhyperglykämie zur Folge hat, die um so größer ist, je mehr Kohlehydrate an den dem Aderlaß voraufgehenden Tagen gegeben wurden. Schließlich ist daran zu denken, daß der »Versuch« als solcher für neurasthenische Individuen mit einer psychischen Alteration verbunden sein kann, die eine »nervöse« Blutzuckersteigerung bedingt. Solche Erfahrungen sind von Heidema[1]) an neurologischem Material gemacht worden und stehen auf einer Linie mit der den Physiologen als Fesselungsglykosurie bekannten Erscheinuugen. Maranon[2]) hat festgestellt, daß bei ungeübten im Gegensatz zu alten Fliegern schon vor Beginn des Fluges der Blutzucker erheblich erhöht ist, eine Erscheinung, die durch die psychische Erregung erklärt wird. Man wird sich in Fällen, in denen eine solche nervöse Hyperglykämie zu vermuten ist, durch einen zweiten Versuch, bei dem die psychische Erregung auszubleiben pflegt, davon überzeugen, wieviel von der Zuckervermehrung auf rein nervöse Einflüsse und wieviel auf die Wirkung der Arbeit zurückzuführen ist. Eine durch die Arbeitsdyspnoe allein bedingte Hyperglykämie ist unwahrscheinlich, man erkennt aus den in den Protokollen wiedergegebenen Atemfrequenzzahlen lediglich eine geringe Arbeitstachypnoe.

Ich gebe zunächst einige Beispiele für die verschiedenen, beim Diabetiker nach der Arbeit gewonnenen Plasmazuckerkurven. Kurve 1 zeigt den Typus der langsam sinkenden Kurve (Fall V, Versuchsnummer 10a). Der Plasmazucker fällt nach 23878 kgm Steigeleistung



Kurve 1. Fall V, Versuch 10a.



Kurve 2. Fall IV, Versuch 9a.

1) Heidema, S. T., Ztschr. f. d. ges. Neurol. Bd. 48, S. 111.
2) Maranon, G., Soc. biol. Bd. 82, Hft. 18, S. 631.

Übersichts-

Datum	Fall Nr.	Versuch Nr.	Gesamtleistung in kgm	Leistung pro kg Körpergewicht	Leistung pro kg und Stunde	Der der Leistung entsprechende Zuckerverbrauch in g	Kohlehydratgehalt der Nahrung am Vortage	Plasmazucker % Harnzucker % Absoluter Harnzucker-Stundenwert in g
30. XII. 1918	I	1	17 888	447	268	41,9	0	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert . .
1. II. 1919	I	2	18 304	446	536	42,8	100 g getrocknete Äpfel	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert . .
22. II. 1919	I	3	17 888	447	413	41,9	0	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert . .
6. I. 1919	II	4	26 624	—	334	63,4	0	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert . .
10. IV. 1919	II	5	28 288	496	496	66	0	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert . .

tabelle 1.

Zucker in %							Änderung des Plasmazuckers in % des Ausgangswertes					Bemerkungen
vor der Arbeit	während der Arbeit	unmittelbar nach der Arbeit	1 Stunden nach der Arbeit	2	3	4	unmittelbar nach der Arbeit	1 Stunden nach der Arbeit	2	3	4	
0,287	—	0,288	—	—	—	0,344	+ 0,3	—	—	—	+ 19,8	18 Jahre altes Mädchen. Schwere Diabetikerin. Bei gemischter Kost anfänglich 357 g Harnzucker. Entzuckerung nach 7 Wochen. Blutzucker anfänglich 0,410. Nach anfänglicher Aglykosurie Diätfehler. Azetonurie bis 3,26 g.
0,25	0,15	0	0	0	—	—						
0,19	0,10	—	—	—	—	—						
0,381	—	0,412	—	0,473	—	0,445	+ 8,1	—	+ 24,1	—	+ 16,7	Versuch verläuft gleichsinnig dem ersten. Die Steigerung des Plasmazuckers setzt unmittelbar nach dem Aufhören der Arbeit ein und nimmt weiterhin zu, während der Harnzucker verschwindet.
2,2	2,3	0	0	0	0	0						
2,48	0,54	0	0	0	0	0						
0,350	—	0,356	—	0,332	—	0,294	+ 1,7	—	− 5,1	—	− 16	In dieser dritten Wiederholung wird nur eine primäre Steigerung des Plasmazuckers erreicht. Später setzt eine erhebliche Senkung bis 16% ein.
2,1	1,9	—	1,5	0,3	0,1	0						
0,9	0,9	—	4,2	0,380	0	0						
0,087	—	0,123	0,130	0,111	—	—	+ 41	+ 49	+ 27	—	—	30 Jahre alter Schlosser. Mittelschwer. Scheidet bei gemischter Kost 431 g Zucker, kein Azeton aus; wird am dritten Tage der Kohlehydratkarenz zuckerfrei.
0,05	0	0	0	0	0	0						
0,05	0	0	0	0	0	0						
0,302	—	0,209	0,175	0,147	0,150	—	− 30,8	− 42	− 51,3	− 50	—	Trotz monatelanger Aglykosurie ist der Plasmazuckergehalt auf 0,302% gestiegen. Zum Unterschied vom ersten Versuch findet sich, trotz Zunahme des Plasmazuckers auf das Dreifache des Anfangswertes, ein starkes Absinken.
0,55	0,22	0	0	0	0	0						
0,116	0,550	0	0	0	0	0						

Datum	Fall Nr.	Versuch Nr.	Gesamt-leistung in kgm	Leistung pro kg Körper-gewicht	Leistung pro kg und Stunde	Der der Leistung entsprechende Zucker-verbrauch in g	Kohlehydrat-gehalt der Nahrung am Vortage	Plasmazucker % Harnzucker % Absoluter Harnzucker-Stundenwert in g
10. I. 1919	III	8	28 621	495	457	66,1	560 g Brot 500 g Kartoffeln 30 g Marmelade	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert. . .
15. I. 1919	IV	9a	12 573	337	234	29,4	200 g Brot 100 g Kartoffeln 200 g Pflaumensuppe	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert. . .
25. I. 1919	V	10a	23 878	439	439	55,9	250 g Brot 400 g Kartoffeln 400 g Fruchtsuppe	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert. . .
29. VII. 1919	V	11	23 890	489	419,1	65,2	0	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert. . .
31. I. 1919	VI	14	25 376	431	397	54,7	560 g Brot 500 g Kartoffeln	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert. . .

1) $^1/_5$ Stunden.

Zucker in %							Änderung des Plasmazuckers in % des Ausgangswertes					Bemerkungen
vor der Arbeit	während der Arbeit	unmittelbar nach der Arbeit	1 Stunden nach der Arbeit	2	3	4	unmittelbar nach der Arbeit	1 Stunden nach der Arbeit	2	3	4	
0,337	—	0,414	0,398	0,369	—	0,359[1]	+ 22,8	+ 18,1	+ 9,6	+ 6,5[1]	—	45 Jahre alt. Mittelschwer. Scheidet bei gemischter Kost 408,6 g Zucker aus. Wird nach achttägiger Kohlehydratkarenz zuckerfrei unter Auftreten geringer Azetonmengen bis 0,63 g.
8,3	8,4	—	7	6,5	6,9	3,0						
22,49	2,3	—	4,83	7,02	7,17	4,74						
0,400	—	0,446	0,392	0,313	—	0,361	+ 11,5	— 2,0	— 21,7	—	— 9,7	64 Jahre alt. Mittelschwer. Bei gemischter Kost 157,7 g Harnzucker, wird nach viertägiger Kohlehydratkarenz aglykosurisch; die Plasmazuckerkurve entspricht fast der eines Gesunden.
7,6	7,6	—	6,4	6,1	5,9	5,6						
22,80	10,3	—	6,0	6,7	7,08	4,2						
0,439	—	0,411	0,382	0,344	—	0,311	— 6,4	— 12,9	— 21,6	—	— 29,1	31 Jahre alt. Bereits vorbehandelt. Wird am dritten Kohlehydrattag aglykosurisch. Nach längerer Kohlehydratkarenz bis 3,3 g Azeton.
8,2	9,4	—	8,2	7,0	6,5	2,3						
9,6	7,5	—	2,2	0,35	4,55	2,64						
0,341	—	0,325	0,303	0,289	0,270	—	— 4,7	— 11,1	— 15,2	— 20,8	—	Der Versuch zeigt im wesentlichen dieselben Verhältnisse wie 10 a. Das Niveau des Plasmazuckers liegt um 100 mg niedriger, und der Harnzucker verschwindet im letzten Versuchsabschnitt.
3,08	0,99	—	0,10	0,10	0	0						
6,93	0,68	—	0,50	0,48	0	—						
0,238	—	0,191	—	0,172	—	0,154	— 19,7	—	— 27,7	—	— 35,2	24 Jahre alt. Leicht zu entzuckern. Seit 1 Jahre in diätetischer Behandlung. Wird am ersten kohlehydratfreien Tage aglykosurisch. Scheidet am Vortage des Versuches 14 88,5 g Zucker aus.
5,6	2,0	—	0,3	0	0	0						
3,5	2,5	—	0,729	0	—	—						

Datum	Fall Nr.	Versuch Nr.	Gesamtleistung in kgm	Leistung pro kg Körpergewicht	Leistung pro kg und Stunde	Der der Leistung entsprechende Zuckerverbrauch in kg	Kohlehydratgehalt der Nahrung am Vortage	Plasmazucker % Harnzucker % Absoluter Harnzucker-Stundenwert in g
11. II. 1919	VII	17	24 419	440,8	480,8	57,2	250 g Haferflocken 100 g Brot	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert . .
12. II. 1919	VIII	18	29 120	430,1	271,7	68,2	+	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert . .
13. II. 1919	IX	19	27 040	500,7	400,6	63,2	+	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert . .
11. IV. 1919	X	20	21 632	469	375	50,6	0	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert . .
15. VII. 1919	X	21	23 878	498	575	55,9	50 g Brot	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert . .

Zucker in %							Änderung des Plasmazuckers in % des Ausgangswertes					Bemerkungen
vor der Arbeit	während der Arbeit	unmittelbar nach der Arbeit	1 Stunden nach der Arbeit	2	3	4	unmittelbar nach der Arbeit	1 Stunden nach der Arbeit	2	3	4	
0,175	—	0,153	—	0,144	—	0,119	— 12,5	—	— 18,2	—	— 32,0	40 Jahre alte Frau mit Tuberkulose der linken Spitze. Scheidet bei gemischter Kost 223 g Zucker, 0,5 g Azeton aus. Blutzucker bei Beginn der Handlung 0,277 %. Wird am zehnten kohlehydratfreien Tage zuckerfrei. Versuch 17 wird 41 Tage nach der Entzuckerung angestellt.
0	0	—	0	0	0	0						
0	0	—	—	—	—	—						
0,341	—	0,411	0,396	—	0,462	—	+ 2,05	+ 16,1	—	+ 35,4	—	41 Jahre alte Frau. Schwer belastet. Scheidet bei frei gewählter Kost 200 g Zucker aus. Wird am zehnten kohlehydratfreien Tage zuckerfrei. Die Arbeitshyperglykämie erreicht erst 3 Stunden nach Abschluß der Arbeit den Höchstwert.
6,05	1,54	—	5,75	0,66	0,77	0,90						
3,176	0,32	—	2,3	1,55	7,7	2,25						
0,32	—	0,332	—	0,286	0,257	—	+ 2,1	—	— 12,0	— 20,9	—	28 Jahre alt. Schwerer Fall. Scheidet bei gemischter Kost 421 g, bei kohlehydratfreier Kost zwischen 40 und 60 g Zucker aus. Unter Kohlehydratentziehung 2,8 g Azeton. Dem Versuch gehen 8 Tage kohlehydratfreier Kost voraus.
7,9	8,3	—	8,4	7,2	6,5	2,6						
16,19	6,9	—	7,82	3,82	5,25	3,12						
0,328	—	0,375	0,365	0,341	0,293	0,306	+ 14,3	+ 12,5	+ 3,9	— 10,7	— 6,7	20 Jahre alt. Mittelschwer bis schwer. Bei gemischter Kost 257 g Zucker. Wird am zweiten kohlehydratfreien Tage aglykosurisch. Es treten geringe Mengen bis 0,5 g Azeton auf. Versuch 20 zu Beginn der Kur angestellt.
1,2	0,6	—	1,8	1,3	0,4	0,2						
0,45	0,11	—	2,62	1,51	0,45	0,90						
0,322	—	0,244	0,260	0,248	0,212	—	— 24,2	— 19,2	— 23	— 34	—	Versuch 21 3 Monate nach Versuch 20 angestellt. Setzt im Gegensatz zum ersten Versuch sofort mit Verminderung des Zuckergehaltes ein. Der Harnzucker verschwindet in diesem Versuch sofort.
0,165	0	—	0	0	0	0						
0,56	0	—	—	—	—	—						

Datum	Fall Nr.	Versuch Nr.	Gesamtleistung in kgm	Leistung pro kg Körpergewicht	Leistung pro kg und Stunde	Der der Leistung entsprechende Zuckerverbrauch in g	Kohlehydratgehalt der Nahrung am Vortage	Plasmazucker % Harnzucker % Absoluter Harnzucker-Stundenwert in g
25. IV. 1919	XI	22	26 166	493	456	61,2	150 g Haferflocken 200 g Aquavit	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker - Stundenwert . . .
29. IV. 1919	XI	23	26 379	488	253	61,8	50 g Haferflocken	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker - Stundenwert . . .
18. VII. 1919	XI	24	28 954	481	577	67,8	100 g Weißbrot 50 g Aquavit	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker - Stundenwert . . .
4. VII. 1919	XII	25	13 977	455	390	26,8	0	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker - Stundenwert . . .
24. XI. 1919	XII	26	21 465	441	441	50,2	0	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker - Stundenwert . . .
9. VII. 1919	XIII	27	25 085	490,9	346,5	58,75	100 g Brot	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker - Stundenwert . . .

Zucker in %							Änderung des Plasmazuckers in % des Ausgangswertes					Bemerkungen
vor der Arbeit	während der Arbeit	unmittelbar nach der Arbeit	1 Stunden nach der Arbeit	2 Stunden nach der Arbeit	3 Stunden nach der Arbeit	4 Stunden nach der Arbeit	unmittelbar nach der Arbeit	1 Stunden nach der Arbeit	2 Stunden nach der Arbeit	3 Stunden nach der Arbeit	4 Stunden nach der Arbeit	
0,306	—	0,366	0,274	0,251	0,283	—	+ 19,6	— 11,1	— 17,9	— 7,5	—	31 Jahre alter Schmied. Mittelschwer bis schwer. Scheidet bei gemischter Kost 371,2 g Zucker, 4,8 g Azeton aus. Wird nach 15tägiger diätetischer Behandlung zuckerfrei unter Rückgang des Azetons. Blutzucker im Anfang 0,306, nach 3 Monaten 1,69%.
2,42	1,10	—	0,22	2,2	1,30	0,33						
1,86	0,495	—	1,21	2,18	0,47	1,58						
0,163	—	0,173	0,178	0,159	0,162	—	+ 6,1	+ 9,2	— 2,4	— 0,6	—	Versuch 23 und 24 haben das gleiche Ergebnis wie 22. Anfängliche Erhöhung mit gleichwertigem Absinken der Plasmazuckerwerte. Die Differenz der Zuckerwerte vom 25. und 29. IV. ist dadurch erklärt, daß vom 19. IV. Hafertage eingeschaltet wurden.
0	0	—	0	0	0	0						
0	0	—	—	—	—	—						
0,169	—	0,178	0,188	0,156	0,131	—	+ 5.3	+ 11,2	— 7,6	— 22,4	—	
0	0	—	0	0	0	0						
0	0	—	—	—	—	—						
0,125	—	0,080	0,128	0,096	0,098	—	— 36	+ 2,3	— 23,2	— 21,6	—	14jähriges Mädchen. Mittelschwerer kindlicher Diabetes. Scheidet anfänglich bei gemischter kohlehydratfreier Kost 125 g Zucker aus. Wird am dritten Tage der Kohlehydratkarenz zuckerfrei. Der Versuch 25 wird am zehnten Tage der Kohlehydratkarenz angestellt.
0,22	0	—	0	0	0	0						
0,25	0	—	—	—	—	—						
0,181	—	0,119	0,137	0,131	0,119	—	— 34.2	— 24,2	— 27,6	— 34,2	—	Trotz fünfmonatiger Behandlung ist der Plasmazucker angestiegen; trotz des höheren Plasmazuckerniveaus wird im Gegensatz zu Versuch 25 zuckerfreier Harn entleert.
0	0	—	0	0	0	0						
0	0	—	—	—	—	—						
0,277	—	0,203	0,178	0,174	0,206	—	— 26,6	— 35,7	— 37,2	— 25,5	—	49 Jahre alter Schlosser. Bei frei gewählter Kost 81,1 g Zucker ausscheidend. Wird nach 8 Tagen kohlehydratfreier Kost zuckerfrei, unter Ausscheidung geringer Azetonmengen bis 1,26 g. Der Arbeitsversuch wird 2 Tage nach der Aufnahme mit 1 kohlehydratfreiem Tage angestellt.
1,485	0,44	—	0,145	0,046	0,785	—						
0,75	0,29	—	0,14	0,05	0,78	—						

Datum	Fall Nr.	Versuch Nr.	Gesamt-leistung in kgm	Leistung pro kg Körper-gewicht	Leistung pro kg und Stunde	Der der Leistung entsprechende Zucker-verbrauch in g	Kohlehydrat-gehalt der Nahrung am Vortage	Plasmazucker % Harnzucker % Absoluter Harnzucker-Stundenwert in g
30. VI. 1919	XIV	28	17 871	357	179	41,8	300 g Kartoffeln 100 g Brot	Plasmazucker. Harnzucker .. Absoluter Harnzucker-Stundenwert. ..
25. VII. 1919	XV	29	27 581	483	579	64,6	0	Plasmazucker . Harnzucker .. Absoluter Harnzucker-Stundenwert. ..
26. IX. 1919	XV	30	25 043	437	555	58,6	0	Plasmazucker . Harnzucker .. Absoluter Harnzucker-Stundenwert. .
20. VIII. 1919	XVI	31	23 587	494	473	55,25	0	Plasmazucker Harnzucker . Absoluter Harnzucker-Stundenwert. .

1) Die prozentualen Harnzuckerwerte folgen dieser Plasmazuckersteigerung nur wenig.

Zucker in %							Änderung des Plasmazuckers in % des Ausgangswertes					Bemerkungeu
vor der Arbeit	während der Arbeit	unmittelbar nach der Arbeit	1	2	3	4	unmittelbar nach der Arbeit	1	2	3	4	
			Stunden nach der Arbeit					Stunden nach der Arbeit				
0,276	—	0,266	0,228	0,228	0,318	—	— 3,6	— 19,3	— 19,3	+ 15,2	—	24 Jahre alte Frau mit schwerer Tuberkulose. Bei gemischter Kost 130,4 g Zucker und 6,14 g Azeton. Unter Kohlehydratentziehung sinkt Harnzucker auf 17,60 g, Azeton auf 0,53. Auffällt der terminale Anstieg des Zuckers um 15,2 % bei gleichzeitigem Verschwinden des Harnzuckers.
2,53	1,98	—	0	0	0	0						
3,53	0,65	—	0	—	—	—						
0,257	—	0,277	0,270	0,257	0,257	—	+ 7,7	+ 5,0	0	0	—	22 Jahre alt. Mittelschwer. Scheidet bei gemischter Kost 166 g Zucker aus. Wird nach Kohlehydratentziehung zuckerfrei, unter Ausscheiden von Azeton bis 2,6 g. Versuch 29 zeigt, daß das Maximum des Plasmazuckers mit dem Minimum des Harnzuckers zusammenfällt.
1,21	0,22	—	0,22	0,27	0,49	0,49						
1,81	0,34	—	1,3	1,1	0,44	1,96						
0,263	—	0,286	0,283	0,283	0,251	—	+ 8,67	+ 7,6	+ 7,6	— 4,6	—	Versuch 30 zeigt, daß trotz nahezu gleicher Arbeitsleistung und gleichem Zuckerniveau der Harn jetzt zuckerfrei wird, trotz gleichzeitigem Anstieg des Plasmazuckers.
0,11	0	—	0	0	0	0						
0,33	0	—	—	—	—	—						
0,182	—	0,271	0,258	2,245	0,236	—	+ 48	+ 42	+ 34	+ 29	—	48 Jahre alter Seemann. Scheidet bei gemischter Kost 135 g Zucker aus. Blutzucker im Anfang 0,585 %. Wird nach 18 kohlehydratfreien Tagen zuckerfrei unter Auftreten von Azeton bis 0,213 %. Blutzucker sinkt bis 0,119 %. Versuch 31, am fünften Tage der Kohlehydratkarenz angestellt, zeigt erheblichen Anstieg des Plasmazuckers[1]).
0,55	0,66	—	1,37	0,77	0,38	—						
0,40	0,36	—	2,82	2,65	1,92	—						

Datum	Fall Nr.	Versuch Nr.	Gesamtleistung in kgm	Leistung pro kg Körpergewicht	Leistung pro kg und Stunde	Der der Leistung entsprechende Zuckerverbrauch in g	Kohlehydratgehalt der Nahrung am Vortage	Plasmazucker % Harnzucker % Absoluter Harnzucker-Stundenwert in g
23. IX. 1919	XVII	22	25 249	433	346	59,1	0	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert. . .
17. X. 1919	XVII	33	24 377	523	523	57	200 g Haferflocken	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert. . .
30. IX. 1919	XVIII	34	30 492	457,4	498	71	250 g Haferflocken	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert. . .
14. X. 1919.	XIX	37	24 710	438	384	58	0	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert. . .
11. X. 1919.	XIX	Versuch in Ruhe 36	0	—	—	—	200 g Brot	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert. . .
16. X. 1919.	XX	40	707	—	—	—	—	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert. . .

Zucker in %							Änderung des Plasmazuckers in % des Ausgangswertes					
vor der Arbeit	während der Arbeit	unmittelbar nach der Arbeit	1 Stunden nach der Arbeit	2	3	4	unmittelbar nach der Arbeit	1 Stunden nach der Arbeit	2	3	4	Bemerkungen
0,257	—	0,175	0,198	0,198	0,197	—	— 46,8	— 22,9	— 22,9	— 23,3	—	42 Jahre alt. Leicht. Bei gemischter Kost 9,56 g Zucker, kein Azeton. Plasmazucker sinkt erheblich ab trotz auftretender Arbeitshyperthermie.
0,22	0,66	—	0	0	0	0						
0,086	0,44	—	—	—	—	—						
0,153	—	0,147	0,144	0,140	0,106	—	— 3,99	— 4,65	— 8,65	— 31,3	—	
0,11	0	—	0	0	0	0						
0,035	0	—	—	—	—	—						
0,126	—	0,148	0,144	0,144	0,144	—	+ 17,6	+ 14,3	+ 14,3	+ 14,3	—	30 Jahre alt. Leicht. Bei gemischter Kost 4,84 g Zucker ausscheidend. Am ersten kohlehydratfreien Tage zuckerfrei, mit geringer Azetonurie bis 0,72 g.
0	0	—	0	0	0	0						
0	—	—	—	—	—	—						
0,244	—	0,206	0,200	0,209	0,191	—	— 15,5	— 18,0	— 14,3	— 21,7	—	47 Jahre alt. Mittelschwer. Bei gemischter Kost 158,4 g Zucker, kein Azeton. Der Harnzucker verschwindet während der Arbeit.
0,11	0	—	0	0	0	0						
0,11	0	—	—	—	—	—						
0,283	—	0,257	0,253	0,250	0,238	—	— 9,1	— 10,6	— 11,7	— 15,9	—	Versuch 36 zeigt, daß unter den gewählten Bedingungen, Nüchternbleiben am Vorabend, eine Verminderung des Blutzuckers bis zu 15,9% gefunden wird.
2,75	0,66	—	0	0	0	0						
0,73	0,23	—	—	—	—	—						
0.540	—	0,632	0,611	0,514	0,461	—	+ 17	+ 13,1	— 4,8	— 14,6	—	Arbeitsversuch infolge Schwäche des Patienten nach zweimaligem Steigen abgebrochen. Trotz geringer Leistung primäre Hyperglykämie. 66 Jahre alt. Arteriosklerose. Nephrosklerose. Bei gemischter Kost 107,8 g Zucker. Nach 10 Tagen zuckerfrei. Bemerkenswerte Konstanz der Harnzuckerkonzentration.
3,08	3,63	—	3,41	3,41	3,08	—						
2,46	4,75	—	4,94	5,18	6,46	—						

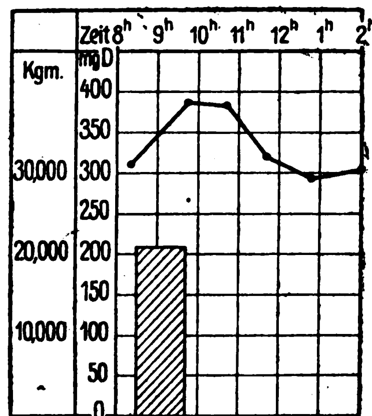
Datum	Fall Nr.	Versuch Nr.	Gesamt-leistung in kgm	Leistung pro kg Körper-gewicht	Leistung pro kg und Stunde	Der der Leistung entsprechende Zucker-verbrauch in g	Kohlehydrat-gehalt der Nahrung am Vortage	Plasmazucker Harnzucker Absoluter Harnzucker-Stundenwert in g
15. XII. 1919	XXII	Versuch in Ruhe 43	0	—	—	—	—	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert . .
14. I. 1920.	XXII	Arbeitsversuch 49	19 094	428	373	44,7	1600 g Bohnen	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert . .
8. I. 1920	XXIII	46	31 449	468,6	598	73,6	0	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert . .
20. XII. 1919	XXIV	47	7 600	224	44,8	17,8	200 g Haferflocken	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert . .
19. I. 1920.	XXV	48	32 673	453	469	75	300 g Brot 200 g Kartoffeln 25 g Marmelade	Plasmazucker . Harnzucker . . Absoluter Harnzucker-Stundenwert . .

Zucker in %							Änderung des Plasmazuckers in % des Ausgangswertes					Bemerkungen
vor der Arbeit	während der Arbeit	unmittelbar nach der Arbeit	1 Stunden nach der Arbeit	2	3	4	unmittelbar nach der Arbeit	1 Stunden nach der Arbeit	2	3	4	
0,386	—	0,341	0,328	0,309	0,296	—	— 11,7	— 15,0	— 19,4	— 23,2	—	17 Jahre alt. Schwerer Fal Bei gemischter Kost 111,8 Zucker. An Hafertagen 419 Zucker und 2,18 g Azeton Der ruhenüchtere Versuc Nr. 43, zu Beginn der diabeti schen Behandlung angestell zeigt einen erheblichen Abfa um 23,2%.
—	—	—	—	—	—	—						
—	—	—	—	—	—	—						
0,169	—	0,231	0,231	0,231	0,231	—	+ 36,6	+ 36,6	+ 36,6	+ 36,6	—	Versuch 49, 4 Wochen nac 43 angestellt. Patient ist agly kosurisch. Blutzucker au 0,169 g gefallen. Mit erheb licher Arbeitshyperglykämi setzt eine transitorische Gly kosurie ein. Trotzdem Plasma zucker in der letzten Stund die gleiche Höhe wie nac Abschluß der Arbeit zeigt, ver schwindet der Harnzucker.
0	0,2	—	0,6	0,4	0	—						
0	0,49	—	1,38	0,98	0	—						
0,250	—	0,386	0,244	0,244	0,286	—	+ 54,4	— 2,4	— 2,4	+ 14,4	—	35 Jahre alt. Leichter Fall. Be frei gewählter Kost 391 Zucker. Wird am sechste Tage der Kohlehydratkaren zuckerfrei. Versuch ergibt ein erhebliche Steigerung währen der Arbeit bei gleichzeitiger Verschwinden des Harnzucker
0,2	0	—	0	0	0	0						
0,19	0	—	—	—	—	—						
0,309	—	0,322	0,303	0,290	0,277	—	+ 4,2	— 1,9	— 6,1	— 10,3	—	14 Jahre alt. Leicht zu beein flussen. Scheidet nach 200 Haferflocken 83 g Zucker, 0,9 Azeton aus. Wird nach vier tägiger Kohlehydratkaren zuckerfrei. Nach einer geringe Steigerung setzt eine sekun däre Senkung ein.
8,36	4,5	—	3,6	2,8	0,8	—						
20,3	1,51	—	1,62	2,1	0,90	—						
0,250	—	0,206	0,194	0,194	0,203	—	— 17,6	— 22,4	— 22,4	— 18,8	—	35 Jahre alt. Leicht. Bei frei gewählter Kost 246 g Zucke kein Azeton. Trotz kohle hydratreichem Vortage erheb liche Senkung des Plasma zuckers.
0,88	0,55	—	0,11	0	0	0						
0,44	0,13	—	0,07	0	—	—						

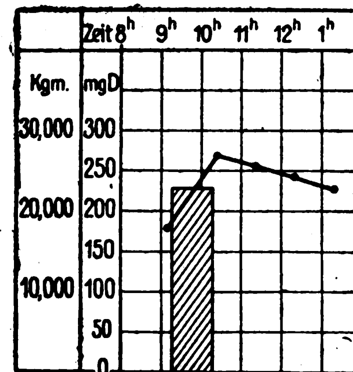
in 60 Minuten von 439 mg auf 311 mg, also um 29,1% des Ruhewertes, die relative Senkung ist nicht besonders hoch.

Ähnliche Werte habe ich mehrfach auch bei gesunden Probanden gefunden. Die Kurve unterscheidet sich von einer normalen im wesentlichen nur durch die andere Höhenlage. Die zweite Kurve wird von einem alten Mann gewonnen, der nur eine geringe Leistung (12573 kgm in 80 Minuten) vollbringt (Fall IV, Protokoll 9). Sie zeigt einen geringen primären Anstieg sofort nach der Arbeit um 11,5% des Ruhewertes. Dann 2½ Stunden nach Abschluß der Arbeit ein Sinken um 21,7% des Ausgangswertes und schließlich einen leichten Wiederanstieg. Der letzte Wert liegt immer noch um 9,7% niedriger als der Ausgangswert. Auch diesen Verlaufstypus sah ich mehrere Male bei vollkommen Stoffwechselgesunden (Fall 10 meiner ersten Arbeit). Bei Diabetikern fand ich ihn im ganzen 5 mal (Versuch 3, 7, 9a, 19, 22).

Dagegen habe ich die Verlaufsart der Kurve 3 (Fall X, Versuch 20) bei Gesunden niemals beobachtet.



Kurve 3. Fall X, Versuch 20.

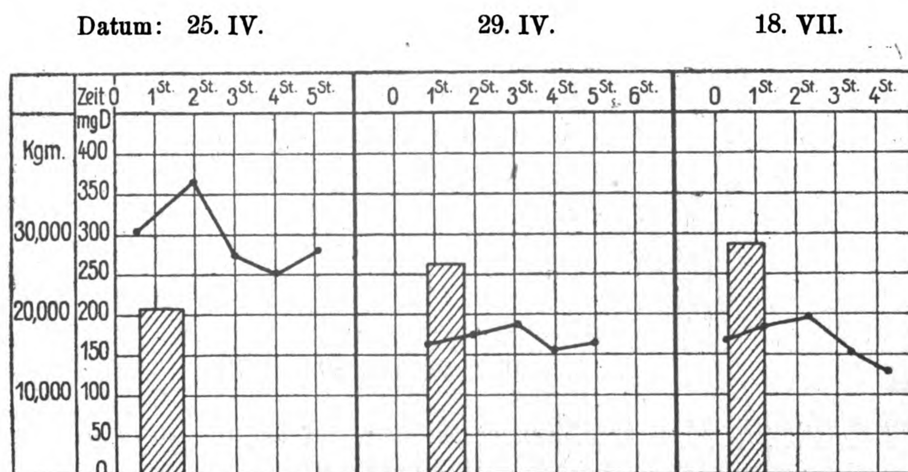


Kurve 4. Fall XVI, Versuch 31.

Hier kommt es im direkten Anschluß an die Arbeit zu einem primären Anstieg des Zuckerwertes um 14,3%. Der Plasmazucker bleibt aber noch 2 Stunden nach dem Arbeitsende über dem Ruhewert, um dann erst um 10,7% des Ausgangswertes abzufallen. Nach diesem Typus verliefen die Versuche 20, 23 und 24.

Auch der Verlauf der Kurve 4 wurde bisher nur bei Diabetikern beobachtet (Fall XVI, Versuch 31). Der Plasmazucker bleibt nach einem steilen Anstieg um 43% während der ganzen Versuchsdauer über dem Ausgangswert. Letzterer Wert liegt 4 Stunden nach Abschluß der Arbeit noch 29% über dem Ausgangswert. Ebenso verliefen die Versuche 1, 2, 4, 8, 18, 31, 34.

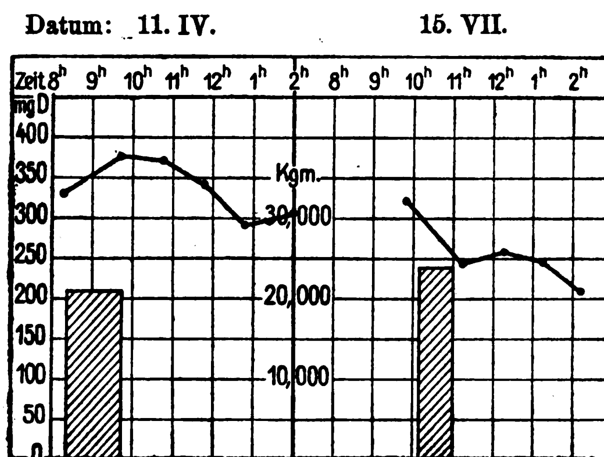
Die nächste Frage ist: Sind diese Kurven für das einzelne diabetische Individuum unter gleichen Bedingungen immer gleichförmig? Sind bestimmte Formen der Reaktion für die Art des Diabetes oder für den jeweiligen Zustand des Kranken charakteristisch? Darüber kann ich, soweit zeitlich genügend weit auseinanderliegende Beobachtungen vorliegen, folgendes sagen: Von neun Fällen, in denen in mehrwöchigem Abstand die Untersuchungen wiederholt wurden, zeigten sieben gleichsinnige, zwei abweichende Kurvenformen. Als Beispiel eines gleichsinnigen Verhaltens gebe ich die Kurve 5 des Falles XI wieder.



Kurve 5. Fall IX, Versuch 22, 23 und 24.

Von den Kurven (Versuch 22 und 23) sind die ersten beiden wenige Tage nacheinander aufgenommen, die letzte $2^1/_2$ Monate später (Versuch 24); hier zeigt sich nach der Arbeit stets ein primärer Anstieg des Plasmazuckers, dem in späteren Stunden ein Absinken unter den Ausgangswert folgt. Wie bemerkt, ist dieser gleichsinnige Verlauf der Arbeitszuckerkurven beim Diabetiker durchaus keine ausnahmslose Regel: Auch wenn die Dosierung der Arbeit in der Zeiteinheit einigermaßen gleich ist, kann es zu einem wechselnden Verlauf kommen. So zeigt z. B. die Kurve 7 des Falles X am 11. April eine, die Arbeitsleistung mehrere Stunden überdauernde Vermehrung des Plasmazuckers um maximal 14,3% (Versuch 20). Nach 3 Monaten, am 15. Juli dagegen, ein sofortiges Absinken um 24% des Ausgangswertes (Versuch 21). Die Ursache ist sehr wahrscheinlich nicht darin zu sehen, daß bei der ersten Untersuchung 21 635 kgm in 75 Minuten oder pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde 375 kgm, beim zweiten

dagegen 23878 kgm in 50 Minuten oder pro Kilogramm und Stunde 594 kgm geleistet wurden, sondern in dem Umstande, daß der erste Versuch nach nur 1 tägiger Kohlehydratkarenz, der eine starke Kohlehydratbelastung unmittelbar voraufging, der zweite Versuch dagegen nach mehrmonatiger strenger Kohlehydratentziehung durchgeführt wurde, zu sehen. Im ersten Falle waren die Glykogendepots noch gut, im zweiten dagegen sehr wahrscheinlich nur schlecht gefüllt.



Kurve 6. Fall X, Versuch 20 und 21.

Der Einfluß der Ernährung an den Vortagen auf die Form der Arbeitszuckerkurve.

Damit komme ich zu der Frage der Bedeutung der Diät an den dem Versuchstage voraufgehenden Tagen. Von 17 Versuchen, die eine primäre Vermehrung des Plasmazuckers erkennen lassen, sind 13 durchgeführt, nachdem am Vortage noch wechselnde Mengen Kohlehydrate mit der Nahrung zugeführt wurden. Nur vier von ihnen wurden nach voraufgehender absoluter Kohlehydratkarenz angestellt Fall XV, Versuch 29 und 30, Fall XVI, Versuch 31, Fall I, Versuch 1). Von diesen sind im Fall XV die Steigerungen minimal (= 7,7 % bzw. 8,6 %), Werte, die noch in die Breite der physiologischen Schwankungen fallen. Die Untersuchung im Falle XVI mit 48 % Zuckervermehrung fällt ganz in den Beginn der Behandlung. Es ist der vierte Tag der Kohlehydratkarenz. Nur im Fall I ging dem Versuch eine längere Periode Kohlehydratkarenz voraus, aber gerade diese Patientin war in der Einhaltung der diätetischen Vorschriften unzuverlässig, so daß sich dieser Fall schwerlich gegen unsere Auffassung verwenden läßt, nach der nach Erschöpfung der Glykogendepots die Arbeitszuckervermehrung nur ausnahmsweise zustande kommt. Im allgemeinen

läßt sich demnach sagen, daß voraufgehende Kohlehydraternährung das Eintreten der Arbeitshyperglykämie begünstigt, Kohlehydratkarenz ihr Auftreten erschwert. Dementsprechend fand ich eine erhebliche Plasmazuckerverminderung in schweren Fällen nur nach längerer, streng durchgeführter Kohlehydratkarenz. In leichteren Fällen fand sich die Senkung auch bei nicht ganz kohlehydratfreier Kost an den Vortagen.

Brösamlen und Sterkel[1]) bestreiten die Bedeutung der Diät an den Vortagen, doch es läßt sich auch an den zwei von ihren vier Fällen, die für einen solchen Vergleich in Betracht kommen, herausrechnen, daß der Anstieg nach Kohlehydratzufuhr erheblicher ist als bei der Kohlehydratkarenz (Fall I ihrer Arbeit zeigt bei Kohlehydratkarenz eine maximale Zuckervermehrung von 25,5 %, nach 120 g Brot dagegen 30 %, Fall III nach Kohlehydratkarenz 4,4 bzw. 8,8 %, nach 70 g Brot 16,4 %).

Übersichtstabelle der Fälle mit Plasmazuckervermehrung über 15 % des Ruhewertes.

Versuch Nr.	Alter Jahre	Kohlehydrate am Vortage	Klinischer Charakter	Leistung absolut in kgm	Leistung pro kg und Stunde in kgm	Der der Leistung entsprechende Zuckerverbrauch in %	Plasmazuckerausgangswert in %	Maximale Steigerung des Plasmazuckers in % vom Ausgangswert
46	35	0	m	31 449	598	73,66	0,250	54,4
4	30	+ (?)	m bis s	26 646	334	62,3	0,087	49
31	48	0	m bis s	26 419	457	61,8	0,182	48
43	17	0	s	19 094	372	44,71	0,169	36,6
18	40	+	l und Tbk.	29 120	271	68,2	0,341	35,4
2	18	+	s	18 304	521	42,8	0,381	24,1
8	45	+	s bis m	27 558	476	64,5	0,337	22,8
1	18	0	s	17 888	267	41,9	0,287	19,8
22	31	+	m	26 166	244	61,1	0,306	19,6
34	42	+	l	30 492	497	71,4	0,126	17,6
28	42	+	s und Tbk.	17 871	178	41,8	0,276	15,2
40	66	+	m bis l	(707)	—	1,6	0,540	17,0

0 = es werden am Vortage keine Kohlehydrate gereicht.
+ = es werden am Vortage Kohlehydrate gegeben.
m = mittelschwerer Fall.
l = leichter Fall.
s = schwerer Fall.

1) Brösamlen und Sterkel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1919, Bd. 130, S. 358.

Der Einfluß der absoluten und relativen Leistungsgröße.

Ordne ich die Fälle nach der höchsten erreichten Zuckervermehrung unter Berücksichtigung der voraufgehenden absoluten und relativen Leistung pro Kilogramm und Stunde, so zeigt sich, daß eine einfache Beziehung zwischen der Größe der Leistung und der erreichten Plasmazuckervermehrung nicht besteht. Man sieht z. B. daß im Versuch 34, Fall XVIII nach einer Leistung von 30492 kgm oder pro Körperkilogramm 497 kgm nur eine Erhöhung um 17,6 % des Ruhewertes eintritt, während im Versuch 46 nach 31 449 kgm oder pro Körperkilogramm 598 kgm eine Steigerung von 54,4 % des Ruhewertes erreicht wird. Besonders instruktiv ist in dieser Beziehung der Versuch 40; der Proband war ein alter 66 jähriger Arteriosklerotiker, der bereits nach 2 maligem Ersteigen einer 4,16 m hohen Treppe stark dyspnoisch wurde. Die Arbeit wurde abgebrochen. Trotz der quantitativ minimalen Leistung kam es zu einer nicht unerheblichen Steigerung der Plasmazuckerwerte von 17,0 %. Hier kommt offenbar allein der durch die »Anstrengungen« gesetzte Arbeitsreiz als auslösendes Moment für die Hyperglykoplasmie in Frage (Primäre Arbeitshyperglykämie). Eine sekundäre Hyperglykämie, wie sie etwa durch einen vermehrten Transport von Zucker aus noch gefüllten Depots (Leber) an Stätten erhöhten Verbrauchs stattfinden könnte, liegt nicht vor. Eine solche wäre erst dann zu erwarten, wenn nach einer erheblichen Leistung ein merklicher Materialverbrauch in der Muskulatur eingesetzt hat. In dem angeführten Beispiel beträgt der der geringen Leistung entsprechende Zuckerverbrauch unter Zugrundelegung eines Nutzeffekts von 25 % 1,6 g. Die Höhe der Blutzuckervermehrung ist auch nicht abhängig von der Höhe des Ruhezuckerwerts. Dagegen läßt die Tabelle erkennen, daß fast alle Fälle, die eine erhebliche Vermehrung des Blutzuckers aufweisen, mittelschwere bis schwere Kranke treffen, mit Ausnahme der Versuche 18 und 34.

In einer zweiten Tabelle sind die Fälle mit einer Plasmazuckerverminderung über 15 % des Ruhewertes zusammengestellt. Man sieht (Stab 5), daß sich unter ihnen vorwiegend die leichten Fälle befinden. Der Grad der Verminderung des Plasmazuckers steht weder zur absoluten Höhe der Leistung, noch zur Höhe der relativen Leistung pro Körperkilogramm und Stunde in Beziehung. Auch die absolute Höhe des Plasmazuckerwertes ist nicht bestimmend für den Grad der Senkung in Prozenten des Ausgangswertes. Ein Einfluß der dem Versuchstag voraufgehenden Diät ist nicht deutlich. Zwar hat gerade der Fall mit der stärksten Senkung am Tage vor dem Versuch kohle-

hydratfreie Kost gegessen; andererseits ist aber in dem unter gleichen Bedingungen angestellten Versuch 11 (Fall V) die Senkung nur ganz gering, 20,8 %. Die Versuche 36 und 43 wurden als Ruheversuche angestellt; d. h. die Patienten blieben wie die anderen vom Vorabend der Versuche an nüchtern, eine Arbeit wurde aber nicht ausgeführt. Man sieht, daß schon unter diesen Bedingungen nicht unerhebliche Senkungen der Blutzuckerwerte beobachtet werden, und erkennt daran die große Labilität des Blutzuckerniveaus beim Diabetiker im Gegensatz zu dem des Gesunden, der auch im Hunger das Normalniveau lange Zeit festhält.

Übersichtstabelle der Fälle mit Plasmazuckerverminderung über 15 % des Ruhewertes.

Fall Nr.	Versuch Nr.	Alter Jahre	Kohlehydrate am Vortage	Klinischer Charakter	Leistung absolut in kgm	Leistung pro kg und Stunde in kgm	Der der Leistung entsprechende Zuckerverbrauch in g	Plasmazuckerausgangswert in %	Maximale Verminderung des Plasmazuckers in % vom Ausgangswert
II	5	30	0	m	28 288	496	66	0,302	50
XVII	32	42	+	l	25 249	346	59,1	0,257	46,2
XIII	27	49	+	l	25 085	346	58,7	0,277	37,2
XII	25	14	0	l bis m	13 977	390	26,8	0,125	36
	26	14	0	l bis m	21 465	441	50,3	0,181	34,2
VI	14	24	+	l	23 424	398	54,7	0,238	35,2
X	21	20	+	m	27 552	575	55,9	0,322	34
VII	17	40	+	m	26 639	480	57,2	0,175	32
XVII	33	42	+	l	29 253	523	57	0,153	31,2
V	10a	31	+	l	23 878	439	55,9	0,439	29,1
XXV	40	35	+	l	32 673	453	75	0,250	22,4
XX	40	66	+	l	707	—	—	0,540	14,6
XIX	36	47	+	m	0	0	0	0,283	15,9
XXII	43	17	+	s	0	0	0	0,376	23,2

l = leichter Fall.
m = mittelschwerer Fall.
s = schwerer Fall.

Diese Tendenz, im Nüchternruheversuch die Plasmazuckerwerte zu erniedrigen, ist bei Bewertung der Ergebnisse mit Plasmazuckervermehrung im Nüchternarbeitsversuch besonders zu beachten; sie wirkt »dämpfend« auf die Plasmazuckervermehrung. Man beachte auch das rasche Absinken (bzw. Verschwinden) der prozentischen Harnzuckerwerte in den Ruheversuchen 36, 43, 9b und 10b.

Die Wirkung voraufgehender Arbeit auf die Höhe von artefizieller Hyperglykämie.

Es fragte sich nun, ob in den Fällen von Diabetes mit Zuckervermehrung eine andere Reaktion der zuckerzehrenden Gewebe auf die Arbeit vorliegt als beim Gesunden. Man könnte daran denken, daß die physiologische Arbeitshyperglykämie des Gesunden deshalb so gering bleibt und oft gar nicht in Erscheinung tritt, weil der ins Blut mehr ausgeschwemmte Zucker sofort von der arbeitenden Muskulatur abgefangen wird. Beim Diabetiker könnte diese durch die Arbeit gesteigerte Zuckeraufnahmefähigkeit der Muskulatur fehlen und die auf den Arbeitsreiz hin erfolgende Mehrausschwemmung von Zucker aus den Glykogendepots deshalb so hohe Grade erreichen, weil die Kompensation durch Mehrverbrauch in der Muskulatur ausbleibt. Ich versuchte der Lösung dieser Frage so näher zu kommen, daß ich das Verschwinden einer artefiziellen Hyperglykämie nach voraufgehender Arbeit und ohne solche studierte. Wird durch die Arbeit auch beim Diabetiker eine vermehrte Zuckerzehrung in der Muskulatur bedingt, so muß intravenös injizierter Zucker nach voraufgehender Arbeit schneller aus dem Blute verschwinden als im Ruheversuch. Da es sich bald zeigte, daß sich eine artefiziell gesetzte Hyperglykämie auch beim Diabetiker schon in der Ruhe rasch wieder ausgleichen kann, wurden die Versuche wie folgt angestellt. Es wurden 10 bzw. 20 g Dextrose in 40 ccm Wasser gelöst intravenös injiziert, vor der Injektion und genau 5 Minuten nach derselben Blut aus dem anderen Arm entnommen. Die Injektionen wurden einmal in der Ruhe, ein zweites Mal direkt im Anschluß an eine voraufgehende Arbeitsleistung angestellt.

Fall Nr.	Injizierte Zuckermenge g	Plasmazuckervermehrung in % des Ausgangswertes, 5 Minuten nach der Injektion	
		a) nach vorausgehender Arbeitsleistung	b) ohne Arbeit
V	10	8,4	32
VI	10	16	79
XVIII	20	80,3	87
XIX	20	20,6	71
XXI	20	69,9	73

Man sieht, daß im Anschluß an körperliche Leistungen die durch intravenöse Injektion bewirkte Erhöhung des Plasmazuckers stets geringer bleibt als ohne vorangehende körperliche Anstrengung. Im

Fall V ist der Plasmazucker trotz vorangehender Zuckerinjektion schon nach 3 Stunden um 19% unter den Ruhewert gesunken. Im Fall XVIII wurde der Ruhewert 1 Stunde nach der Injektion erreicht. Gerade dieser Fall hatte am 30. September auf eine Leistung von 30492 kgm mit einer Plasmazuckervermehrung von 17,6% reagiert. Bezüglich des Zuckerverbrauchs scheint zwischen Fällen von Diabetes mit Plasmazuckersteigerung nach der Arbeit und solchen mit Verminderung des Zuckers kein prinzipieller Unterschied zu bestehen. In dem besonders instruktiven Versuch 39, Fall XIX zeigte sich, daß die vorangehende Arbeit die durch Injektion von 20 g Dextrose gesetzte artefizielle Hyperglykämie bereits 1 Stunde post injectionem wieder auf den Ausgangswert herabdrückt, während der Plasmazucker unter sonst gleichen Bedingungen ohne vorangehende Arbeit noch 61 mg oder 29,1% um dieselbe Zeit höher liegt als der Ausgangswert. Analogien für dieses Verhalten kann man in den Versuchsergebnissen von Seelig[1]) an Karenzkaninchen erblicken; er sah nach intravenöser Injektion von Glukose an Hungertieren nur eine geringe Glykosurie und die Piqûre wirkungslos auftreten. Die Glykogenverarmung wird dort durch die Karenz, in den hier diskutierten Versuchen durch die Arbeit bedingt.

Ähnliche Versuche über den Verlauf experimenteller Hyperglykämie durch intravenöse Zuckerinjektion bei Diabetikern haben Thannhauser und Pfitzer[2]) angestellt. Während sich leichte Diabetiker bezüglich Blutzuckerkurve und Glykosurie wie Normale verhielten, zeigen mittelschwere und schwere Fälle eine nicht sehr hohe flache Kurve und im Urin erscheint die ganze injizierte Zuckermenge wieder. »Ihr Organismus ist vollständig unfähig den eingeführten Zucker zu verwerten.« Nach der Entzuckerung sind die Kurven nach Dextroseinjektion denen der leichten Diabetiker ähnlich geworden, es werden nunmehr 75% des injizierten Zuckers zurückbehalten und vom Organismus wieder in normalerweise verarbeitet.

Die Serumkonzentration beim Diabetiker nach körperlicher Arbeit.

Es schien mir für die Beurteilung der Plasmazuckerwerte von Wichtigkeit, zu wissen, wie sich die Dichtigkeit des Serums unter den gewählten Versuchsbedingungen gestaltet. A priori konnte man

1) Seelig, zitiert nach Naunyn, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1874, Bd. 3, S. 85.

2) S. I. Thannhauser und H. Pfitzer, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2155.

annehmen, daß die abundante Flüssigkeitszufuhr eine merkliche Verdünnung des Serums zur Folge hat. Strauß[1]) fand nach Zufuhr von 1 l Wasser eine Verminderung des Eiweißgehaltes von 0,2 bis maximal 0,6 %. Reiß[2]) stellte ähnliche Versuche an und fand entweder gar keine oder ganz geringfügige Veränderungen des Blutserums ohne konstante Richtung. Körperliche Arbeit dagegen hat bei Gesunden eine ganz prägnante Veränderung der Serumkonzentration im Sinne einer Eindickung zur Folge (Böhme[3])), sie ist nach kurzdauernder Ergostatenarbeit maximal sofort nach Abschluß der anstrengenden Muskeltätigkeit.

Bei Diabetikern zeigte sich auch unter reichlicher Flüssigkeitszufuhr nach der Arbeit konstant eine Eindickung des Serums. Eine Ausnahme machen nur die Versuche 47 und 49. In beiden Fällen handelt es sich um Jugendliche mit niedrigem Körpergewicht; hier ist offenbar die Eindickung durch die relativ sehr große Flüssigkeitszufuhr überkompensiert worden. Die gefundenen Werte sind in beistehender Tabelle zusammengestellt, man sieht daß die Differenzen nahezu 1 % betragen können. In einem Punkte unterscheiden sich die Resultate von den an gesunden Personen erhobenen Befunden: Beim Normalen wird nach allerdings nur 20 Minuten dauernder Ergostatenarbeit den Angaben Böhmes zufolge die Rückkehr zum Ruhewert in etwa ½ Stunde nach Abschluß der Arbeit erreicht. In meinen Versuchen dagegen ist noch nach 4—5 Stunden gegenüber dem Ausgangswert eine deutliche Erhöhung der Serumkonzentration festzustellen. Ob diese Erscheinung für den Diabetiker typisch ist oder — was mir wahrscheinlicher ist — eine Folge der intensiveren Muskeltätigkeit, soll hier nicht erörtert werden. Erwähnen will ich nur, daß Veil[4]) bei seinen Untersuchungen über die Wirkung gesteigerter Wasserzufuhr auf Blutzusammensetzung und Wasserbilanz nach Zufuhr von 1500 ccm Wasser mit steigender Diurese die Blutkonzentration zunehmen sah. Das in diesem Zusammenhange Wesentliche ist die Frage, ob die gefundene Vermehrung des Plasmazuckers durch die Konzentrationsänderung des Blutes bedingt sein kann. Von den verschiedenen Hypothesen, die zur Erklärung der Bluteindickung nach Arbeit erörtert wurden, ist die plausibelste die, nach der die arbeitende Muskulatur wasserreicher wird und dieses Wasser dem Blute

---

1) Strauß, Z. f. klin. Med. 1906, Bd. 60, S. 501.
2) Reiß, Ergebn. d. inn. Med. u. Kderhkde Bd. X, S. 531.
3) Böhme, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1911, Bd. 103, S. 522.
4) Veil, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 119, S. 376.

Versuch Nr.	Leistung in kgm	Leistung pro kg und Stunde	Serumkonzentration in Eiweißprozenten vor der Arbeit	unmittelbar nach der Arbeit	1 Stunden nach der Arbeit	2	3	Plasmazuckeränderung in % vom Ausgangswert
24 a	34 745	577	8,34	8,28	8,47	8,64	8,62	— 22,4
22 b	24 156	455	7,51	7,98	7,65	7,42	7,65	+ 19,6
25	11 970	390	7,55	8,30	8,06	7,72	7,80	— 36
27	17 707	346	8,39	9,01	8,47	9,23	9,16	— 37,2
29	33 097	579	6,96	7,59	7,24	7,94	7,85	+ 7,7
21	27 552	575	8,00	8,17	8,53	8,17	8,17	— 34
11	23 890	419	8,49	8,82	8,70	8,37	8,60	— 20,8
3	16 612	413	8,17	7,89	8,23	8,08	8,02	— 16,0
46	31 449	598	7,51	8,17	7,42	7,61	—	+ 54,5
47	7 600[1]	448	8,31	8,15	7,94	7,44	7,65	+ 4,2
48	32 073	469	7,59	7,69	7,20	7,42	7,26	— 22,4
49	19 094[2]	372	8,75	8,47	8,39	8,00	8,10	+ 36,6

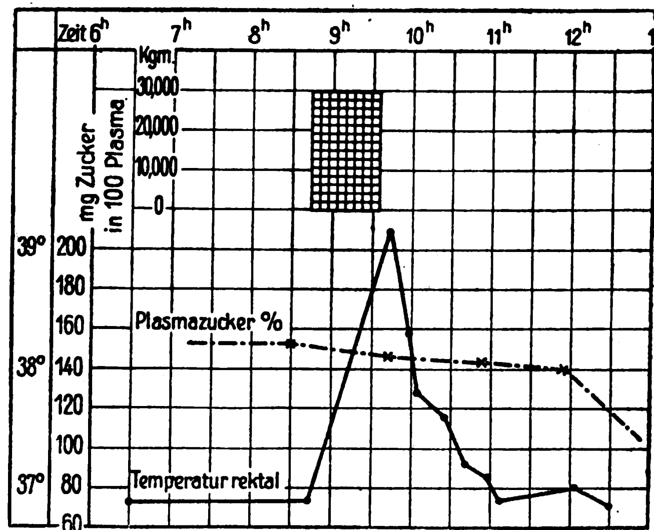
entzieht. Die Tatsache ist experimentell durch Ranke[3]) belegt. Er zeigte, daß der Wassergehalt des Froschmuskels im Strychnintetanus zunimmt und das Blut entsprechend an Wasser verarmt. Ich möchte die Tatsache der Bluteindickung als Erklärung für die Arbeitshyperglykämie ablehnen, und zwar aus zwei Gründen. Zunächst sprechen die Befunde, in denen es trotz Konzentrationszunahme des Serums zur Hypoglykämie kommt, dagegen; für die Fälle mit Arbeitshyperglykämie müßte man die durch nichts bewiesene Annahme machen, daß zwar Wasser in die arbeitende Muskulatur übertritt, der Zucker aber im Blute zurückbleibt und sich dort anreichert, — eine Vorstellung, die allen experimentellen Erfahrungen über die Zuckerzehrung von ausgeschnittenen arbeitenden Muskelpräparaten widerspricht. Es muß schließlich dem Einwand begegnet werden, daß die Konzentrationszunahme des Blutes nicht eine Folge der Wasserabgabe an die Muskulatur, sondern einer solchen an die Schweißdrüsen sei und diese doch ein zuckerfreies Sekret produzierten. Dem ist entgegenzuhalten, daß die Gewichtskontrollen keine Verminderung des Körpergewichtes in den zur Diskussion stehenden Zeitabschnitten erkennen lassen. Eine Bluteindickung durch Wasserverluste nach außen würde aber durch entsprechende Gewichtsminderung bemerkbar werden. Die Wasserverarmung des Blutserums kann demnach nur durch Wasserverschiebungen innerhalb der Gewebe des Körpers er-

1) 14 Jahre alt, 33,9 kg schwer.
2) 17 Jahre alt, 44,7 kg schwer.
3) Ranke, Der Tetanus Bd. I, S. 66.

klärt werden, und die Vorstellung, daß im vorliegenden Falle die arbeitenden Muskeln dem Blute das Wasser entziehen, bleibt daher die am besten begründete.

Das Verhalten des Blutzuckers bei der Arbeitshyperthermie.

Wie beim Gesunden steigert auch beim Diabetiker Muskelarbeit die Körpertemperatur. Ich habe die Temperaturverhältnisse nach der Muskelarbeit nicht in allen Fällen verfolgt, verfüge aber über eine Beobachtung, die nach zwei Richtungen bemerkenswert erscheint. Während bei mehreren Arbeitsversuchen die Aftertemperatur sich auf 37,5, 37,9, 38,1 erhöhte, in einem Fall von kindlichem Diabetes



Kurve 7. Verhalten des Blutzuckers bei Arbeitshyperthermie. Fall XVII, Versuch 33.

sogar unverändert blieb, wurden in Fall XVII bei 3maliger Wiederholung jedesmal im Anschluß an die Arbeit Temperaturen bis 39,2, einmal sogar 39,6 im Rektum (39,2 im Munde) gemessen. Nach den Erfahrungen an Fieberkranken, bei denen von Hollinger[1]), Leire[2]) und v. Noorden[3]) zuerst hohe Blutzuckerwerte gefunden wurden (bei Pneumonie, Erysipel, Scharlach, Sepsis, Typhus und Miliartuberkulose), hätte man besonders bei Diabetikern nach so starken Temperaturerhöhungen eine Vermehrung des Blutzuckers erwarten können.

1) Hollinger, Biochem. Ztschr. 1909, Bd. 16, S. 1. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 92, S. 217.

2) Leire, zitiert nach Bang, Der Blutzucker. Wiesbaden 1913, S. 125.

3) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit.

Es zeigte sich, daß in allen Fällen, in denen beim Diabetiker eine Arbeitshyperthermie gefunden wurde, eine Senkung des Blutzuckers eintrat. Über die zeitlichen Verhältnisse des Temperaturablaufes, die Arbeitsleistung und die Blutzuckerwerte unterrichtet beistehende Kurve. Freund und Marchand[1]) zeigten bereits, daß im aseptischen Fieber nur eine geringe Steigerung des Blutzuckers einsetzt. Die Durchschnittszahlen entsprachen ganz den bei Überhitzung gefundenen Werten. Es ist diesen Autoren beizustimmen, daß die Hyperglykämie im Fieber durch die Temperatursteigerung allein nicht erklärt werden kann, sondern daß noch ein anderes Moment anzunehmen ist, das wahrscheinlich in der toxischen Wirkung der pyrogenen Substanzen auf die Leber zu sehen ist. Die negativen Befunde bei der Arbeitshyperthermie der Diabetiker machen es gleichfalls unwahrscheinlich, daß die hohe Temperatur an sich Hyperglykämie zur Folge haben muß. Dieser Befund steht im Gegensatz zu der Anschauung von Bierry[2]), nach der einer bestimmten Körpertemperatur ein dazugehöriger Blutzuckerspiegel entspricht. Es ist allerdings zu bedenken, daß in meinen Versuchen der Blutzuckererhöhung der Faktor der Arbeitsleistung entgegenwirkt.

Die Wirkung der Plasmazuckerkonzentrationsschwankungen auf den prozentischen und absoluten Harnzuckergehalt.

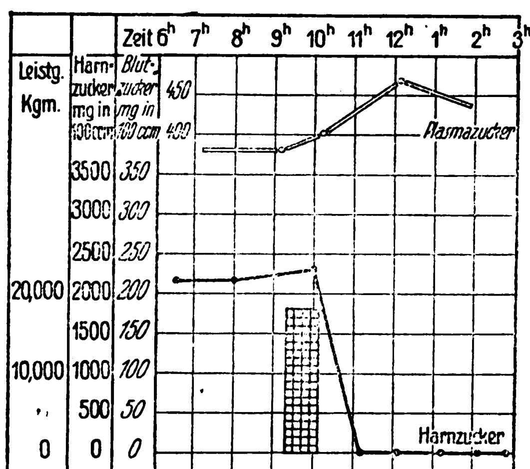
Die bekannte Erfahrung, daß mit zunehmender Dauer des Leidens der Schwellenwert des Blutzuckers, welcher nicht mehr zu Glykosurie führt, steigt, veranlaßte mich, zu untersuchen, wie die Ausscheidungsverhältnisse des Zuckers sich dann beim Diabetiker gestalten, wenn akute Konzentrationsschwankungen des Plasmazuckers stattfinden. Zunächst sollen die Folgen der Arbeitshyperglykämie auf den Grad der Glykosurie besprochen werden.

Ein Verhalten, das unseren Vorstellungen von der Bedeutung der Hyperglykämie für die Glykosurie am meisten entspricht, ist folgendes: Der relative Gehalt des Harns an Zucker steigt und fällt in gleichsinniger Weise mit den Schwankungen der Plasmazuckerkonzentration. Das ist in den Versuchen 3, 5, 11, 14, 19, 20, 21, 25, 27, 28, 31, 32 und 33 der Fall. Einem Sinken des Plasmazuckers entspricht ein Abfallen oder Verschwinden des Zuckers im Harn. Eine Vermehrung des Plasmazuckers wird mit einer Steigerung der Glykosurie beantwortet. Aber der Parallelismus ist durchaus

1) Freund und Marchand, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 73, S. 276.

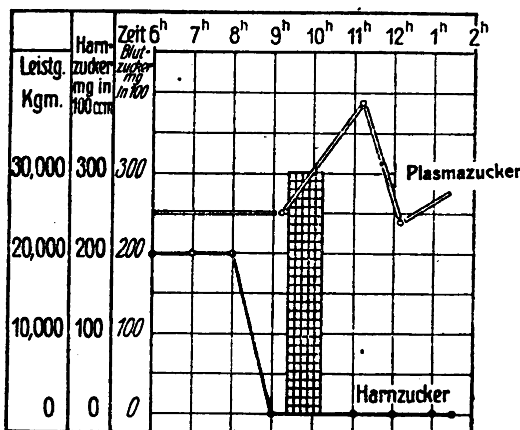
2) Bierry, H., Compt. rend. Bd. 169, H. 23, S. 1112.

nicht streng in allen Fällen eingehalten. So finden sich z. B. in Versuch 8[1]), in den der Arbeit vorausgehenden Stunden von 6—8^h, in 554 ccm Harn 8,3 % oder 44,98 g Zucker. Das ist pro Stunde 22,49 g. Der Plasmazucker beträgt um 8^h 08′ 0,337 %. In der



Kurve 7a. Aglykosurische Arbeitshyperglykämie. Fall I, Versuch 2.

5. Stunde nach der Arbeit (von 1^h 20′—2^h 20′) werden 750 ccm Harn und 0,5 % Dextrose = 3,75 g ausgeschieden; der Plasmazuckergehalt



Kurve 7b. Aglykosurische Arbeitshyperglykämie. Fall XXIII, Versuch 46.

liegt um diese Zeit mit 0,359 % um 6,5 % höher als der Ausgangswert! Es finden sich also bei höherem Plasmazuckerspiegel und guter Diurese nach der Arbeit wesentlich niedrigere absolute und relative Harnzuckerwerte als im Morgenurin. Bemerkenswerterweise sind auch

1) Protokoll s. S. 285.

die relativen Kochsalz- und Stickstoffwerte die niedrigsten der ganzen Reihe. Schon bei diesen Beobachtungen fällt auf, daß der prozentische Gehalt des Harns an Zucker stark abhängig ist von der Menge des gleichzeitig abgeschiedenen Harnwassers. So wird in Versuch 18 in den Stunden vor dem Versuch in der Zeit von 6—8^{h} in 105 ccm Harn 6,05 % = 6,35 g Dextrose ausgeschieden. Der Plasmazucker beträgt vor der Arbeit um diese Zeit 0,341 %. In der 3. Stunde nach der Arbeit werden 1000 ccm Harn mit 0,77 % = 7,7 g Dextrose entleert. Der Plasmazucker beträgt gleichzeitig (2^{h}) 0,462 %, ist also um 35,4 % gegen den Ausgangswert erhöht. Das spezifische Gewicht und der prozentische Kochsalzgehalt sind entsprechend abgefallen; von 1034 auf 1002, bzw. von 0,84 auf 0,35 % NaCl. Die gleichen Verhältnisse weisen die Versuche 8, 10a, 22 und 30 auf.

Diese Fälle bilden den Übergang zu den paradoxen Beobachtungen, in welchen der Zucker aus dem Harn verschwindet trotz gleichzeitigen Ansteigens des Plasmazuckers. Ich verfüge bisher unter 20 Diabetikern über fünf solche Beobachtungen. Bei einer schweren jugendlichen Diabetikerin (Fall 1) wurde die Arbeit jedesmal mit einer sofortigen Plasmazuckersteigerung beantwortet. In drei Versuchen blieb der Plasmazuckerwert während mehrerer auf die Arbeitsperiode folgender Stunden dauernd über dem Ausgangswert. Im 3. Versuch trat nach anfänglicher Erhöhung eine sekundäre Senkung des Plasmazuckers ein. In allen drei Reihen wird die Patientin trotz zunehmender Hyperglykämie aglykosurisch. Versuch 2, Kurve 7a macht das besonders deutlich. In der Vorperiode von 6—8^{h} früh werden 223 ccm Harn mit 2,2 % = 4,95 g Dextrose ausgeschieden. Der gleichzeitig bestimmte Plasmazucker beträgt vor der Arbeit 0,381 %. In der ersten Stunde nach der Arbeit werden 185 ccm Harn mit spezifischem Gewicht 1005 abgesondert, die zuckerfrei sind. Der relative Kochsalzgehalt ist von 0,597 % vor auf 0,175 % NaCl nach der Arbeit abgesunken. Der Harn bleibt bis zum Schluß des Versuchs (2^{h} 15′) dauernd zuckerfrei, obwohl der Plasmazuckerwert noch 16,7 % höher liegt als der Ausgangswert. Innerhalb weniger Stunden hat sich also das Verhältnis Plasmazucker zu Harnzucker, berechnet für je 100 ccm, von 381 : 2200 auf 445 : 0 verschoben. Hierher gehört auch Versuch 49, Fall XXII: Eine bis zum Schluß des Versuchs in gleicher Höhe bestehen bleibende Arbeitshyperglykämie bewirkt eine anfängliche Glykosurie, die bei gleichem Plasmazuckerniveau 2 Stunden nach ihrem Auftreten wieder verschwindet. In den weiteren hierhergehörigen Versuchen gestalten sich die Verhältnisse folgendermaßen:

Versuch Nr.	Vor der Arbeit Plasmazucker : Harnzucker	Nach der Arbeit Plasmazucker : Harnzucker
28	$\frac{276}{2530}$	$\frac{318}{0}$
30	$\frac{263}{110}$	$\frac{283}{0}$
3	$\frac{287}{380}$	$\frac{344}{0}$
4	$\frac{87}{111}$	$\frac{130}{0}$

Auch außerhalb dieser Versuchsreihen fiel mir auf, daß es für den einzelnen Fall keinen bestimmten Schwellenwert für den Plasmazucker gibt, dessen Überschreitung (in den relativ kurzen Zeitabschnitten einer laufenden Krankenhausbeobachtung) gesetzmäßig zur Glykosurie führen muß. So fand ich z. B. in Fall VI im Stundenversuch am 5. II. (Versuch 16), bei einem Plasmazucker von 0,219 % 0,560 % Harnzucker, am 6. II. bei einem Plasmazucker von 0,293 % keinen Harnzucker (Versuch 15). Auffällig sind die Beobachtungen am Fall 2 (Versuche 4, 5, 6 und 7). Am 6. I. werden hier im Stundenversuch bei 0,087 % Plasmazucker 0,110 % Harnzucker (Versuch 4), am 20. I. bei 0,219 % Plasmazucker kein Harnzucker gefunden (Versuch 7). Man hätte in diesem Fall zu Beginn der Beobachtung mit Recht an einen sogenannten renalen Diabetes denken können, dessen Hauptcharakteristikum darin besteht, daß bei normalem, bzw. subnormalem Blutzuckergehalt kleine Mengen Dextrose in den Harn übertreten. Man soll aber, wie dieser Fall zeigt, mit der Diagnose eines »renalen Diabetes« sehr vorsichtig sein. Hier handelt es sich um einen echten jugendlichen Diabetiker, bei dem trotz monatelanger diätetischer Bemühungen die Toleranz sinkt — die »Nierentoleranz« für Zucker aber steigt, indem später bei höheren Plasmazuckerwerten die Glykosurie ausbleibt. (Patient ist z. B. noch am 15. II. bei 50 g Brot und im übrigen kohlehydratfreier Kost aglykosurisch, während er schon am 22. II. unter den gleichen Bedingungen 15,68 g Dextrose ausscheidet.) Es sei nebenher bemerkt, daß sich bei diesem Patienten durch Darreichung reichlicher grüner Gemüse eine intensive alimentäre Xanthose erzeugen ließ[1]).

Daß eine Hyperglykämie bis weit in das Stadium der Aglykosurie hinein andauern kann, ist eine bekannte Tatsache; es ist mehr-

1) Bürger und Reinhart, D. med. Woch. 1919, Nr. 16. — Dieselben, Z. f. d. ges. exp. Med. Bd. 7, Hft. 3.

fach betont worden, daß man sich mit dem therapeutischen Effekt der Harnentzuckerung nicht begnügen dürfe, sondern erst dann von einer Besserung reden könne, wenn auch der Blutzucker abgesunken sei. Über die auffallende Erscheinung, daß die Nieren, die eben noch erhebliche Zuckermengen passieren ließen, später bei dauernd erhöhtem Blutzuckerbestand einen zuckerreinen Harn absonderten, half man sich mit der Vorstellung hinweg, daß eben das »Nierenfilter« für Zucker »undurchlässig« geworden sei. Mit meinen Beobachtungen der akut einsetzenden aglykosurischen Arbeitshyperglykämie läßt sich diese Vorstellung schlecht vereinbaren. Ganz abgesehen davon, daß die Filtrationstheorie nach neueren Untersuchungen vor allem nach physikalisch-chemischen Überlegungen unhaltbar ist. Von den verschiedenen Faktoren, die zur Erklärung dieser Erscheinung unter den angegebenen Versuchsbedingungen angegeben werden können, will ich zunächst die Einwirkung der körperlichen Arbeit auf Diurese und Glykosurie erörtern.

Das Verhalten von Diurese und Glykosurie während körperlicher Arbeit.

In seinen Untersuchungen über die Physiologie des Marsches kam Zuntz[1]) zu dem Resultat, daß bei anstrengenden Märschen ein spezifisch leichter und dünner Harn auch dann abgesondert wird, wenn gleichzeitig starke Wasserverluste durch den Schweiß eingetreten sind.

Die in den Protokollen[2]) wiedergegebenen Arbeitsversuche lassen bezüglich der Wasserdiurese und der Ausscheidung von Kochsalz und Stickstoff folgendes erkennen: Während der Arbeit sinkt trotz Zufuhr großer Flüssigkeitsmengen, die die Wasserverluste durch Haut und Lungen reichlich überkompensieren, das Harnvolumen stark ab. Das spezifische Gewicht fällt, der prozentische Kochsalzgehalt wird geringer. Ebenso in vier Versuchen auch der prozentische Stickstoffgehalt.

Das Verhalten des Harnzuckers ist während und in den ersten 5 Stunden nach dem Arbeitsversuch ein wechselndes. Zur raschen Orientierung ordne ich die Versuche in zwei Gruppen. Die erste enthält diejenigen, in denen es zu einer primären Steigerung, die zweite alle Fälle, in denen es zu primärer Senkung des Plasmazuckerspiegels gekommen ist.

1) Zuntz und Schumburg, Physiologie des Marsches. Berlin 1901, S. 146.

2) Aus Gründen der Raumersparnis können nur einzelne Protokolle in extenso wiedergegeben werden.

Fälle mit	Verhalten der prozentischen Harnzuckerkonzentration A in Fällen mit Hyperglykämie während der Arbeit	A nach der Arbeit	B in Fällen mit Hypoglykämie während der Arbeit	B nach der Arbeit	Summe
Steigerung der prozentischen Harnzuckerkonzentration	4	1	1	0	6
Verminderung der prozentischen Harnzuckerkonzentration.	7	8	4	2	21
Verschwinden des Harnzucker	4	8	2	7	21
Ausbleiben der Änderung .	1	0	1	0	2

Man sieht, daß fast alle denkbaren Möglichkeiten einmal vorkommen. Die Erhöhung der Harnzuckerkonzentration bildet die Ausnahme. Unter 40 Versuchen nur 6 mal. In den Fällen, in denen es zu einer Steigerung der Harnzuckerkonzentration gekommen ist, ist die Änderung nur geringen Grades. So steigt der prozentische Harnzuckergehalt:

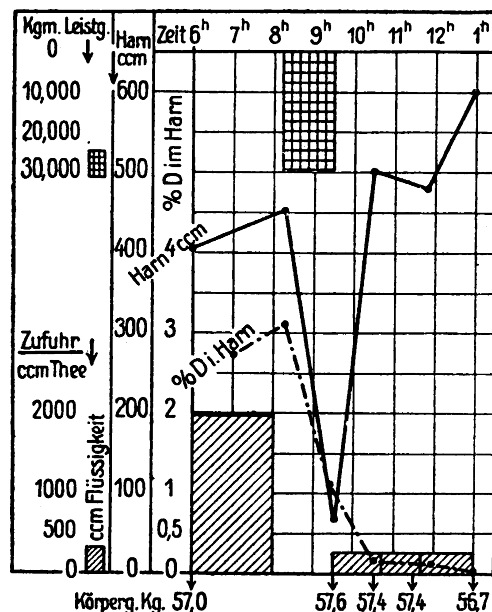
Im Versuch Nr.	Von % vor der Arbeit	Von % während der Arbeit
8	8,2	8,3
2	2,2	2,3
19	7,9	8,3
31	0,55	0,66
32	0,2	0,6

Abgesehen vom letzten Fall, welcher in der auf die Arbeit folgenden Stunde sofort aglykosurisch wird, handelt es sich um ganz geringe Grade der Konzentrationssteigerung. In vier dieser Fälle ist gleichzeitig der Plasmazuckergehalt angestiegen. Ganz vereinzelt steht der Versuch 32 da, in welchem ein Absinken des Plasmazuckers mit einer Konzentrationssteigerung des Harnzuckers beantwortet wird.

Wirkung vorausgehender Arbeit auf die Ausscheidung von intravenös injiziertem Zucker.

Der kurvenmäßige Ablauf der Harnzuckerkonzentrationschwankungen unter Einwirkung der Arbeit verläuft in den meisten Fällen nach zwei Typen: Es zeigt sich entweder, daß der Harnzucker während

der Arbeit in seinen prozentischen Werten stark absinkt (Kurve 8, Versuch 11, s. Anhang S. 286), um nach Abschluß der Arbeit langsam bis auf geringe Werte oder auf 0 weiter abzufallen, oder daß während der Arbeit nur eine vorübergehende tiefe Senkung statthat, die Kurve also nach der Arbeitsperiode wieder ansteigt (Kurve 9). Dann aber setzt regelmäßig ein allmähliches stetiges Absinken weit unter den Ausgangswert ein. Diese Erscheinungen sind weitgehend unabhängig von dem Verhalten des Plasmazuckers; in dem kurvenmäßig dargestellten Beispiel (Kurve 9, Fall VIII, Versuchsprotokoll 18, S. 289)

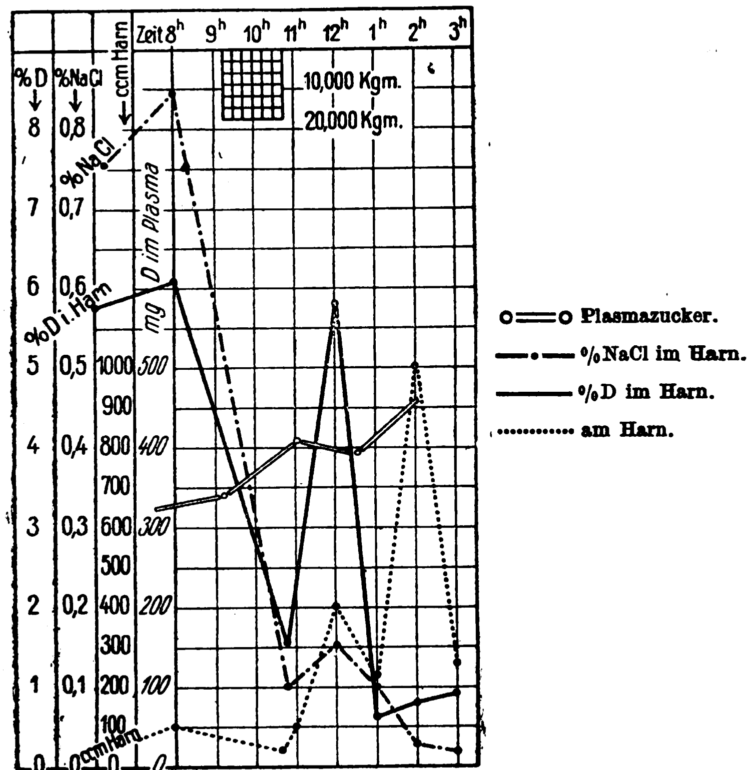


Kurve 8. Fall V, Versuch 11.

zeigt die gleichzeitig aufgezeichnete Plasmazuckerkurve paradoxerweise ein Ansteigen des Zuckers im Plasma. Ganz analog den obenerwähnten Versuchen, in denen bei steigenden Plasmazuckerwerten der Harnzucker verschwindet.

Die meisten Fälle gaben Kurven nach dem ersten Typus, während nur drei die zweite Verlaufsart zeigten. In diesen drei Fällen ist die Harnmenge während der Arbeitszeit auf sehr geringe Werte (58,02, 17,5, 45,0 ccm) abgesunken, um dann mit zunehmender Zuckerkonzentration wieder anzusteigen. In den fünf Fällen, in denen es während der Arbeit zu einem Verschwinden des Harnzuckers kommt, und derselbe auch während der weiteren Versuchszeit ausbleibt, sind die Zuckerwerte niedrig; sie bewegen sich zwischen 0,06 und 0,22 % oder 0,11 und 2,39 g.

Während der Arbeit verhalten sich die Nieren gegenüber einer Hyperglykoplasmie im allgemeinen so, als ob Zucker gespart



Kurve 9. Fall VIII, Versuch 18.

werden müsse: es wird relativ und absolut weniger Zucker ausgeschieden als in der Vorperiode. Es fragt sich nun, wie sich die Verhältnisse nach intravenöser Dextroseinjektion gestalten. Ich verfüge über sechs Versuche, in denen vergleichende Beobachtungen über den Effekt von Zuckerinjektionen nach voraufgehender Arbeit und ohne diese gemacht wurden.

Versuch Nr.	Injizierte Dextrosemenge in g	Zuckerausscheidung durch den Harn			
		absolut im Ruheversuch	% der injizierten Menge im Ruheversuch	absolut nach Arbeit	% der injizierten Menge nach Arbeit
6 7	10	1,597	15,97	0	0
12 13	10	0,873	8,73	0	0
15 16	10	0,325	3,25	0	0
35 35a	20	1,732	8,66	0,9	4,5
38 39	20	0,776	3,88	0	0
41 42	20	0,955	4,77	0,165	0,82

Die Protokolle über die Injektionsversuche sind in extenso im Anhang wiedergegeben. Die wesentlichen Resultate zeigt nebenstehende Zusammenstellung. Man sieht: In vier von sechs Versuchen ist die Glykosurie nach der Zuckerinjektion unter vorangehender Arbeit überhaupt ausgeblieben, während im Ruheversuch bis 15,9% der injizierten Zuckermengen den Organismus durch den Harn wieder verlassen. In zwei weiteren Fällen bleibt die Zuckerausscheidung unter der Hälfte derjenigen Menge, die ohne vorausgehende Arbeit unter sonst gleichen Bedingungen im Harn wieder erscheint. Zur Erklärung dieser Befunde ist in erster Linie die bereits oben erwähnte Tatsache heranzuziehen, daß nach voraufgehender Arbeit die durch intravenöse Injektion zu erzielende Hyperglykämie immer erheblich hinter den Werten zurückbleibt, die unter gleichen Bedingungen in gleichem zeitlichen Abstand von der Injektion im Ruheversuch gefunden werden. Neben diesem Umstande spielen Verhältnisse eine Rolle, die sich dem direkten Nachweis am Menschen wenigstens entziehen. Ich denke vor allem an veränderte Durchblutungsverhältnisse der Niere während und kurz nach anstrengender körperlicher Arbeit. Vielleicht spielen daneben nervöse Einflüsse eine Rolle, die eine Steuerung der Zuckerdurchlässigkeit der Nieren bewirken könnten. Man kann die Erfahrungen dieses Abschnittes etwa folgendermaßen zusammenfassen: Eine körperliche Anstrengung mit einer Stundenleistung von 200—500 kgm Steigearbeit führt beim Diabetiker zu einer weitgehenden Hemmung der Wasserdiurese und zu einer geringen Einschränkung der Molekulardiurese; und zwar nimmt die Harnsekretion auch dann ab, wenn eine vermehrte extrarenale Wasserabgabe durch reichliche Flüssigkeitszufuhr überkompensiert ist und diese Tatsache eines ausreichenden Wasservorrates durch Kontrollen des Körpergewichtes erhärtet ist.

Die prozentischen und absoluten Harnzuckerwerte sinken gegenüber der Vorperiode stark ab, eine Glykosurie geringen Grades verschwindet unter der Arbeit. Ausnahmsweise wird eine geringe Zunahme der prozentischen bei gleichzeitiger starker Abnahme der absoluten Harnzuckerwerte während der Arbeit beobachtet.

Verhalten von Glykosurie und Diurese in den auf die Arbeitsperiode folgenden Stunden.

Die engen Beziehungen zwischen Harnmenge und Zuckerausscheidung beim Diabetiker sind bekannt. Im Gegensatz zu allen anderen Kranken pflegt der Diabetiker mit zunehmender Harnmenge einen spezifisch schwereren Harn auszuscheiden. Das höhere Ge-

wicht ist dabei durch die größeren Zuckermengen bedingt. Diese Regel kann durch diätetische Maßnahmen durchbrochen werden. Es ist allen erfahrenen Ärzten eine geläufige Erscheinung, daß Trinkkuren den prozentuellen Gehalt an Zucker herabsetzen. Man darf sich dadurch nicht darüber täuschen lassen, daß die absolute Tagesmenge an Zucker deshalb nicht vermindert zu sein braucht.

Ich füge hier einige Beobachtungen an, die die rasche prozentuelle Abnahme der Harnzuckerstundenwerte unter dem doppelten Einfluß der Arbeit und der gesteigerten Wasserzufuhr dartun. Es finden sich folgende Zahlen:

Versuch	Harnzuckerstundenwert					Stündliche Harnmenge		
	vor der Arbeit		nach der Arbeit			vor der Arbeit	nach der Arbeit	
Nr.	%	absolut	Zeit in Stunden	%	absolut	Menge in ccm	Menge in ccm	Zeit in Stunden
8	8,3	22,5	5	0,5	3,75	227	750	5
10a	8,2	9,6	5	0,3	0,7	117	300	5
14	5,6	35,0	4	0	0	625	254	4
11	3,08	6,9	3	0	0	225	600	3

Man sieht an diesen Beispielen, daß innerhalb weniger Stunden nicht nur die prozentische, sondern auch die absolute Harnzuckermenge abnimmt. Zur Erklärung für diese Erscheinung wurde mehrfach auf die Harnverdünnung hingewiesen; sie beträgt in der 5. Stunde nach der Arbeit im Versuch 8 und 10a etwa das Dreifache der Stundenmenge vor der Arbeit. Die prozentische Harnzuckermenge ist aber nicht auf $^1/_3$, sondern auf $^1/_{16}$ (Versuch 8) bzw. $^1/_{27}$ (Versuch 10a) gesunken. Mit dem Hinweis auf die Verdünnung ist die Sachlage nicht klarer geworden. Für die Fälle, in denen gleichzeitig eine Senkung des Plasmazuckerspiegels einsetzt (z. B. Tabelle 10a), kann man sich zufrieden geben; auch wenn die Senkung des Plasmazuckers nicht der Verminderung des Harnzuckers entspricht. Liegen die Verhältnisse aber so, daß der Plasmazuckerspiegel unverändert bleibt oder gar steigt (z. B. Versuch 8), so ist nicht einzusehen, warum ein zuckerärmeres Glomerulusfiltrat geliefert werden soll, nur weil mehr Wasser für die Diurese zur Verfügung steht. Zudem handelt es sich, wie die Protokolle zeigen, nicht immer nur um eine Minderung des prozentuellen Zuckergehaltes, auch die absoluten Stundenwerte werden geringer und können bis auf 0 absinken, ohne daß eine entsprechende Blutzuckerverminderung die Erscheinung allein erklären könnte.

Vielleicht spielt die Menge der übrigen gleichzeitig mit zur Ausscheidung gelangenden Harnmolekeln eine Rolle, und zwar so, daß die Zuckerausscheidung in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis zu der Gesamtmolekulardiurese stünde. In den Versuchen 8, 9a und 10a (s. Anhang) gehen die Werte für Stickstoff mit den Zuckerwerten jedoch durchaus nicht parallel. Das Verhältnis von D zu N schwankt in folgenden Grenzen:

Versuch Nr.	D:N vor der Arbeit	während der Arbeit	1	2	3	4	5	6
			Stunden nach der Arbeit					
8	7,7	17,0	10,9	15,6	13,3	7,5	4,4	4,3
9a	26,5	55,9	17,8	15,5	14,4	12,2		
10a	21,8	32,5	1,1	1,0	5,7	3,0	1,7	
	19,4							

Es bleiben also in der Arbeitsperiode die Stickstoffwerte gegenüber den Zuckerwerten stark zurück, während sie in den späteren Perioden sich den Zuckerwerten, die langsam fallen, nähern. Man kann aus diesem Beispiel die Unabhängigkeit der Zucker- von der Stickstoffausscheidnng ablesen.

Die gleiche Unabhängigkeit besteht zwischen der Zucker- und Kochsalzausscheidung. Das Verhältnis von D zu NaCl beträgt im Versuch 8 z. B. vor der Arbeit 19,8%, während der Arbeit 30,0 und 46, 46, 31, 22,3, 8,5, 8,5% in den einzelnen auf die Arbeit folgenden Stunden. Es geht also die Konzentrierung des Traubenzuckers ganz unabhängig von der Konzentrierung des Harnstoffs und des Kochsalzes in der Niere des Diabetikers vor sich; Verhältnisse, auf die von Lichtwitz[1]) bereits hingewiesen worden ist. Es ist daher fraglich, ob der Mangel an Stickstoff bzw. Kochsalz für die Abnahme des Zuckergehaltes im Harn verantwortlich gemacht werden kann, und es müssen, soweit diese Erscheinung nicht durch die Arbeitshypoglykämie bedingt ist, andere Momente zur Erklärung herangezogen werden.

Im Versuch 8 tritt jedenfalls mit zunehmendem zeitlichen Abstand von der letzten Nahrungsaufnahme am Vorabend des Versuchs genau wie bei den Beobachtungen über aglykosurische Arbeitshyperglykämie eine zuckersparende Tendenz des Organismus insofern in Erscheinung, als trotz höherliegendem Plasmazuckerniveau die Nieren nur einen zuckerarmen Harn absondern.

1) Lichtwitz, Klinische Chemie. Berlin 1918.

Die Azetonausscheidung unter dem Einfluß der Arbeit.

Über die Azetonausscheidung unter der Einwirkung von Muskelarbeit beim kohlehydratarm ernährten Gesunden unterrichtet eine Arbeit von Gunnar-Forßner[1]). Forßner findet an den Arbeitstagen (Marschleistungen) eine geringfügige Erhöhung der ausgeschiedenen Azetonmengen; sie nehmen aber keineswegs proportional mit der Arbeit zu. F. Hirschfeld[2]) findet, daß beim Diabetiker ermüdende Körperarbeit die Azetonurie nicht erkennbar beeinflußt. Auch v. Noorden[3]) fand bei vergleichenden Untersuchungen an Ruhe- und Marschtagen keinen wesentlichen Unterschied bezüglich der Azetonkörperausscheidung der Diabetiker.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen zeigen, daß die relativen und absoluten Stundenazetonwerte keine erheblichen Abweichungen in der Periode der Arbeit aufweisen. Die Regel ist ein geringes Abfallen der absoluten Werte während der Arbeit, die sich zwanglos durch die mangelnde Diurese erklären läßt. In den nächsten auf die Arbeit folgenden Stunden sinken die Werte weiter oder bleiben unverändert. Nur gegen Schluß der Versuche sah ich mehrfach eine nicht unbeträchtliche Vermehrung der Harnazetonwerte. Dieser Endanstieg der Azetonkurve wurde beobachtet in den Versuchen 20, 22, 28, 29, 47 und 49. Zum Teil ist er sicher bedingt durch die gegen Schluß des Versuches stark zunehmende Harnmenge. In anderen Versuchen trifft diese Erklärung jedoch nicht zu. So werden z. B. in Versuch 22 in der ersten Stunde nach der Arbeit in 550 ccm Harn 88 mg Azeton ausgeschieden; in der 4. Stunde nach der Arbeit jedoch in 480 ccm Harn 340 mg Azeton. Ich glaube daher, daß diese Vermehrung durch andere Momente bedingt ist. Der wirksamste Faktor ist die lange Dauer der Nahrungsentziehung. Die Probanden blieben, wie mehrfach hervorgehoben, vom Vorabend der Versuche an nüchtern. Man wird daher nicht fehlgehen, wenn man in diesem Endanstieg der Azetonwerte die prämonitorischen Zeichen der beim Diabetiker besonders leicht zu erzeugenden Hungerazidosis erblickt.

Das Wesentliche ist, daß die körperliche Tätigkeit die Azetonkörperausscheidung wenigstens während der Arbeitsperiode und in den ersten Stunden danach eher herabsetzt. Zu einem Auftreten

1) Gunnar-Forßner, Skand. Archiv f. Physiologie 1909, Bd. 22, S. 393.

2) F. Hirschfeld, Ztschr. f. klin. Med. 1895, Bd. 28, S. 202.

3) v. Noorden, Handbuch d. Pathol. d. Stoffwechsels, 2. Aufl., Bd. II, S. 66 und 80.

von Azeton bei Leuten, die azetonfrei in den Versuch eintraten, ist es nie gekommen. Dagegen sah ich mehrfach eine schwach positive $FeCl_3$-Probe während der Arbeit negativ werden. Bei den quantitativen Angaben ist zu berücksichtigen, daß während der Arbeit wegen der beschleunigten Atmung größere Azetonmengen den Körper durch die Lungen verlassen haben können. So erkläre ich mir z. B. den starken Abfall der Azetonwerte in Versuch 47. Hier wurden vor der Arbeitsperiode stündlich 122 mg Azeton mit dem Harn abgeschieden, während der Arbeit stündlich 7,7 mg. 3 Stunden später ist der Stundenwert 41,9 mg. Die Atmung war kurz nach dem Versuch erheblich beschleunigt, 52 pro Minute, und wird dadurch nicht unerhebliche Azetonmengen mehr ausgeführt haben. Um erhebliche Mengen kann es sich jedoch kaum gehandelt haben, sonst wären auch die prozentischen Azetonstundenwerte im Harn sicher erhöht gewesen.

Ich mache darauf aufmerksam, daß die geforderten Leistungen stets sehr geringe waren, und ich kann deshalb nichts darüber aussagen, wie sich die Dinge bei anhaltender körperlicher Arbeit gestalten würden. Bei hochgradig azidotischen Diabetikern habe ich die Arbeitsversuche bisher nicht angestellt. In solchen Fällen kann die Muskelarbeit die Azidosis erheblich steigern. Das ist eine Tatsache, auf die auch v. Noorden[1]) hinweist. Besonders die schweren Fälle, die den Zucker im Arbeitsversuch im Übermaß mobilisieren, werden, wenn die Depots leer sind, Azetonkörper bilden.

Diskussion der Befunde.

Überblickt man die Resultate der hier wiedergegebenen Versuche, so zeigt sich, daß die Schwankungen des Plasmazuckergehalts im Anschluß an eine körperliche Anstrengung beim Diabetiker erheblich größere sind als beim Gesunden unter sonst gleichen Bedingungen. Die quantitative Dosierung der Arbeit ermöglicht solche Vergleiche. Sie allein läßt aber auch erkennen, daß so starke Erhöhungen der Plasmazuckerkurve wie die hier mitgeteilten — soweit die Erfahrungen bis jetzt reichen — allein bei Diabetikern gefunden werden. Eine stark positive Arbeitsreaktion ist für Diabetes pathognomonisch; sie ist ein neues, bisher wenig beachtetes Symptom der Zuckerkrankheit. Das Auftreten der Arbeitshyperglykämie ist abhängig von verschiedenen Faktoren, von denen mehrere bekannt sind bzw. sich experimentell variieren lassen. Der wesentlichste unter ihnen scheint der Glykogenbestand der Leber zu sein; es erklärt sich so am un-

1) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit, 6. Aufl., S. 342.

gezwungensten, daß frische unbehandelte Fälle im allgemeinen eher mit Hyperglykämie im Anschluß an Muskelarbeit reagieren als ältere, diätetisch schon vorbehandelte. Die verschiedene Wirkung der wechselnden, dem Versuchstage voraufgehenden Nahrung — ob kohlehydratreich oder arm — ist so am einfachsten verständlich. Ein zweiter Faktor ist der Charakter des Diabetes. Der schwere jugendliche Zuckerkranke reagiert eher mit Hyperglykämie als der Altersdiabetiker. Wesentlich scheint mir auch die Erregbarkeit des Nervensystems zu sein. So wird es verständlich, daß Frauen stärker reagieren als Männer; »nervöse« Diabetiker eher als »phlegmatische«. Zur Erklärung der Arbeitshyperglykämie der Diabetiker wird man am ehesten die Vorstellung heranziehen können, daß es sich bei diesen Kranken um eine schlechtere Glykogenfixation oder — was auf dasselbe herauskommt — um eine abnorm leichte Glykogenolyse handelt. Die Arbeit wirkt als Reiz, der der Leber auf nervösem Wege zuleitet wird; der Reiz ist um so intensiver je ungewohnter die Arbeit, je geringer die Übung ist. Die Größe der Leistung in Kilogrammeter in der Variationsbreite von 200—500 kgm pro Körperkilo und Stunde beeinflußt den Reizeffekt nur unwesentlich. Der Faktor der Gewöhnung erklärt auch die Tatsache, daß bei Wiederholung der Versuche eine früher beobachtete Arbeitshyperglykämie geringer ausfällt oder ausbleibt, während das Umgekehrte, eine Steigerung derselben — wenn nicht besondere experimentelle Bedingungen vorliegen (Kohlehydratüberschwemmung an den Vortagen) —, dagegen nie beobachtet wurde. Andererseits übertrifft die Senkung der Plasmazuckerkurve in vielen Fällen die unter gleichen Bedingungen am Gesunden beobachteten Schwankungen. Auch das scheint mir erklärlich. Die Senkung der Zuckerkurve steht offenbar in direkter Abhängigkeit vom Zuckerverbrauch in der Muskulatur. Eine andere Erklärung ist schlechthin nicht denkbar. Die starken Verminderungen des Blutzuckers unter dem Einfluß körperlicher Arbeit, die besonders beim diätetisch vorbehandelten Diabetiker beobachtet wurden, beweisen aufs bündigste, daß eine Störung im Zuckerverbrauch bei der Zuckerkrankheit nur eine untergeordnete Rolle spielt. Andererseits erscheint es mir aber auch unrichtig, wegen der beobachteten starken Zuckerverminderung des Blutes an einen erhöhten Verbrauch von Zucker durch die arbeitende Muskulatur zu denken, — der Zucker könnte vielleicht energetisch unrationell ausgenützt werden. Die Senkung der Plasmazuckerkurve im Anschluß an die Arbeit ist eben unter gewissen Bedingungen deshalb so erheblich, weil diätetisch vorbehandelte Patienten nur über einen geringen Glykogenvorrat in der

Leber verfügen. Die beim Normalen aus den Lebervorräten rasch bewerkstelligte Wiederergänzung des dem Blute durch die arbeitende Muskulatur entzogenen Zuckers ist beim vorbehandelten Diabetiker deshalb erschwert, weil seine Glykogenbestände durch therapeutische Maßnahmen künstlich reduziert sind.

Die Erörterung der bezüglich einer relativen Unabhängigkeit der Glykosurie vom Plasmazuckergehalt erhobenen Befunde muß ausgehen von den experimentellen Tatsachen, die bisher zur Erklärung der Zuckerfreiheit des normalen Harns herangezogen wurden. Daß es erst nach Überschreitung eines Schwellenwertes des Blut- oder richtiger Plasmazuckers zum Übertritt von Zucker in den Harn kommt, ist nur eine Umschreibung, nicht eine Erklärung der normalen Zuckerfreiheit des Harns. Nishi[1]) untersuchte getrennt Nierenrinde und Mark von Kaninchen und fand, daß die Rinde Zucker enthält, das Mark aber nahezu zuckerfrei ist. Es scheint demnach so, daß der Zucker in den Anfangsteil der Harnkanälchen übertritt, um im weiteren Verlauf des Kanalsystems resorbiert zu werden. Für den Diabetiker kommen wir mit diesen durchaus plausiblen Vorstellungen aber nicht aus. Er scheidet den Zucker in viel höheren Konzentrationen aus als sie im Blute je gefunden werden. Hier sind, wenn wir von den Nishischen Vorstellungen ausgehen, zwei Möglichkeiten denkbar: Entweder wird das zuckerhaltige Glomerulusfiltrat in den Henleschen Schleifen durch Wasserresorption eingedickt, unter Zurückhaltung des Zuckers im Kanälchenlumen oder die Henleschen Schleifen sezernieren ihrerseits Zucker in das Glomerulusfiltrat hinein, es so an Zucker stark anreichernd. In beiden Fällen vindiziert man — immer unter der Voraussetzung, daß die Nishischen Befunde auch für den Menschen zutreffen — den beim Normalen zuckerfreien Abschnitten des Kanälchensystems des Diabetikers eine neue Funktion. Das Zuckerkonzentrationsvermögen müssen wir als positive Leistung der Nieren des Diabetikers ansehen. Genaueres über diese Funktion läßt sich bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse nicht sagen. Es fragt sich, wie die Verhältnisse sich gestalten, wenn bei solchen Zuckerkranken gleichzeitig renale Funktionstörungen einsetzen. Darüber liegen mehrere Untersuchungen von Weiland[2]), Tachau[3]) u. a. vor. Sie fanden bei chronischen »Nephritiden« nach der älteren Ausdrucksweise beträchtliche Hyperglykämien ohne Glykosurie und erklärten sich diese Tatsache mit einer abnormen Zucker-

1) Nishi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 64, S. 147.
2) Weiland, Zentralbl. f. d. ges. Path. u. Phys. d. Stoffw. 1910, Nr. 13.
3) Tachau, Arch. f. klin. Med. Bd. 102, S. 597.

dichtigkeit der erkrankten Nieren. Liefmann und Stern[1]) fanden in einem Falle von Coma diabeticum et uraemicum 1,1 % Blutzucker und nur Spuren von Harnzucker. Dieselben Autoren weisen auf die mit der Dauer der Erkrankungen zunehmende Zuckerdichtigkeit der Nieren hin. Sie finden z. B. bei einer Dauer des Diabetes von mehr als 10 Jahren 0,189 % Blutzucker bei Leuten, die durch strenge Diät aglykosurisch gemacht wurden. Ähnliche Beobachtungen sind an Hunden und an Vögeln gemacht worden. Bei Vögeln wurden nach Pankreasexstirpation Zuckerwerte bis 0,7 % im Blute beobachtet, ohne daß Glykosurie auftrat (Frank[2])). Diese Beobachtungen sind jedoch nicht geeignet die Befunde von aglykosurischer Arbeitshyperglykämie zu erklären. In meinen Versuchen handelt es sich um ein Freiwerden des Harns von Zucker bei gleichzeitigem Ansteigen des Plasmazuckers innerhalb weniger Stunden, während die oben erwähnten Formen aglykosurischer Hyperglykämie sich in langen Zeiträumen oder unter dem Einfluß eingreifender Operationen entwickelt hatten. Dagegen gibt es andere experimentelle Erfahrungen, nach denen Aglykosurie bei gleichzeitiger Hyperglykämie beobachtet wurde. So weiß man z. B. daß Salzinjektionen (Wilenko[3])) und wiederholte Adrenalininjektionen (v. Konschegg[4])) die Adrenalinglykosurie hemmen, ohne daß gleichzeitig der Gehalt des Blutes an Zucker absinkt. v. Konschegg fand z. B. nach chronischen Adrenalininjektionen beim »zuckerdichten Kaninchen« im Gesamtblut 0,286 %, im Serum 0,419 %, im Plasma 0,363 % Blutzucker, während der Harn zuckerfrei blieb. Ferner können wiederholte Aderlässe beim Kaninchen die Adrenalinglykosurie bei nicht verringerten Blutzuckermengen und erhaltener Diurese vermindern. Wilenko[5]) fand dieses Ergebnis an Kaninchen von 2000 g Gewicht, denen er an 4—5 Tagen hintereinander 10—12 ccm Blut aus der Carotis entzog. Das ist annähernd $^1/_3$ der gesamten Blutmenge. Selbst diese extremen Bedingungen führten nie zur Aglykosurie. Die von Wilenko[5]) versuchte Erklärung der Wirkung des Aderlasses muß für die von mir gewählte Versuchsanordnung abgelehnt werden. Er glaubt, daß die durch die Blutverluste gesetzte Eiweißverarmung des Blutes die Organe einschließlich der Nieren ungenügend ernähre. Die dadurch bedingte Quellung der Tubuli contorti habe eine verminderte Durchlässigkeit der Niere

1) Liefmann und Stern, Biochem. Ztschr. 1906, Bd. 1.
2) Frank, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 72, S. 387.
3) Wilenko, Ebenda 1911, Bd. 66, S. 143.
4) v. Konschegg, Ebenda 1912, Bd. 70, S. 311.
5) Wilenko, Ebenda Bd. 68, S. 297.

für Dextrose zur Folge. Ich konnte dagegen zeigen, daß nach der Arbeit eine relative Anreicherung des Diabetikerserums an Eiweiß stattfindet. Ein Ausbleiben der Glykosurie, das durch eine Ernährungsstörung der Tubuli bedingt ist, muß ich für meine Versuche ablehnen. Derselbe Autor fand nach Injektionen von 5—16 ccm 20 % iger Kochsalzlösung Hyperglykämien bis 0,52 % ohne daß mehr als Spuren von Zucker in den diuretischen Harn übertraten. Zeigt es sich bereits in diesen Untersuchungen, daß das Verhalten der Niere gegenüber dem Zucker nicht als rein passiv zu betrachten ist, so gilt das um so mehr für die Beobachtungen aglykosurischer Arbeitshyperglykämie. Es besteht noch eine weitere Analogie, ebenso wie bei intensiver Arbeit die Muskulatur an Glykogen verarmt, schwindet bei der Salzhyperglykämie bemerkenswerterweise das Glykogen fast ganz aus den Muskeln (0,006—0,013 % gegenüber 4 % der Norm). In beiden Fällen wird also eine Anreicherung des Blutes mit Zucker unter gleichzeitiger Verarmung des Körpers an Glykogen mit einem Verschwinden bzw. einer Verminderung der Glykosurie beantwortet. Das gilt nicht nur für Fälle, in denen eine spontane Arbeitshyperglykämie einsetzt; sondern auch dann, wenn die Hyperglykämie durch Einspritzungen von Dextrose künstlich erzeugt wird, bleibt die Niere im Gegensatz zum Ruheversuchzucker dicht. Man kann sich dieses Verhalten schwer anders deuten als durch eine rasch wechselnde, gewissermaßen den Bedürfnissen des Organismus angepaßte Zuckerdichtigkeit der Niere. Die Höhe der Glykosurie ist nicht allein abhängig von der Höhe des Zuckerspiegels. Die Nieren können — das haben die Arbeitsversuche dargetan — derart beeinflußt werden, daß sie einem höheren Angebot von Blutzucker gegenüber »dicht halten« und den eben noch bei niederem Blutzuckergehalt zuckerhaltigen Harn zuckerfrei absondern. Derartige Beeinflussungen können der Niere auf verschiedenem Wege vermittelt werden. Einmal glaubt man an chemische Einflüsse. So wird z. B. die Wirkung der Hafermehlkuren auf eine Veränderung des Nierenfilters zurückgeführt v. Noorden[1])). Barrenscheen[2]) fand bei Nichtdiabetikern eine Verzögerung der Milchzuckerausscheidung nach intravenöser Injektion von 20 ccm einer 10 % igen Lösung. Von anderen wird die glykosurische Wirkung der Haferkuren — besonders da auch andere Mehlarten wirksam sind (Blum-Menke[3])) — der Stärke zugeschrieben

1) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit 1910.

2) Barrenscheen, Biochem. Zeitschr. Bd. 39, S. 237.

3) Blum-Menke, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 27 und Deut. Arch. f. klin. Med. Bd. 114, S. 209.

(Magnus Levi[1])). Ob in meinen Versuchen kleine Mengen von Glykogen, die bei der infolge der körperlichen Anstrengung überstürzten Glykognolyse mit in die Zirkulation gerissen wurden, eine ähnliche Rolle spielen können, muß ich vorerst dahin gestellt sein lassen. Neben dieser — einstweilen unbewiesenen — chemischen Beeinflussung des Nierenfilters sind nun andererseits nervöse Regulationen der Nierenfunktion bekannt geworden. Sie sind uns für Kochsalz (Jungmann und Meyer[2])) und für Wasser geläufig. Für die vorliegenden Befunde würden Beziehungen zwischen Leber und Niere die wahrscheinlichsten sein. Derartige Verbindungen sind durch Untersuchungen von Grünwald[3]) und Nishi[4]) sichergestellt. Grünwald machte bei Operationen an den Nieren folgende Beobachtungen: Jede schwere bilaterale Nierenschädigung — bilaterale Nierenexstirpation, Nierenarterien oder Venenunterbindung, beider Ureteren — führt zum Glykogenschwund in der Leber. Als Ursache wird neben einem chemischen ein nervöser Reiz angegeben. Nishi sah bei seinen Untersuchungen über den Mechanismus der Diuretinglykosurie die Diuretinhyperglykämie nach links oder doppelseitiger Splanchnikotomie und nach völliger Entnervung oder Exstirpation der Nebennieren ausbleiben.

Man kann sich zur Erklärung der aglykosurischen Arbeitshyperglykämie folgende Vorstellung bilden: Der Arbeitsreiz führt beim Diabetiker zur überstürzten Glykogenmobilisation und raschen Entleerung der Glykogendepots in der Leber. Als Folge der Glykogenverarmung der Leber wird auf nervösem Wege — entweder über das Zuckerzentrum und die Bahn des Splanchnikus oder direkt — der Niere ein Reiz zugeleitet, der sie im Sinne einer Zuckerdichtung beeinflußt. So wird bei erhöhtem Zuckerbedarf des Organismus und als Folge der Erschöpfung seiner Depots gewissermaßen reflektorisch einem Zuckerverlust durch die Nieren entgegengewirkt.

Die hier beschriebenen Versuche stehen in einem gewissen Gegensatz zu den Ergebnissen von Hamburger und Brinkmann[5]) die am Frosch gewonnen wurden, denen aber anscheinend von den Autoren allgemeine Gültigkeit vindiziert wird. Sie fanden, daß durch Steigerung der Glukosemengen in der Durchströmungsflüssigkeit oberhalb des normalen die Glomerulosmembran permeabel wird für Gly-

---

1) Magnus Levy, Zit. nach Roth, Wien. klin. Wochenschr. 1912, 1864.
2) Jungmann und Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 73, S. 49.
3) Grünwald, Ebenda Bd. 64, S. 147.
4) Nishi, Ebenda Bd. 61, S. 401.
5) Hamburger und Brinkmann, Biochem. Ztschr. 1919, Bd. 94, S. 131.

kose, und zwar in desto stärkerem Maße, je höher die Zuckerkonzentration ist. Diese Erfahrung kann auf den menschlichen Diabetes keine Anwendung finden. Der Befund der aglykosurischen Arbeitshyperglykämie und die Feststellungen von Liefmann und Stern[1]) an alten Diabetikern sprechen dagegen. Zweckmäßig erscheint mir aber der Vorschlag der Autoren, zwischen der Toleranz eines Individuums für Kohlehydrate und der Toleranz der Nieren für Zucker zu unterscheiden. Sicherlich wird das Wesen des Diabetes durch das Verhalten der Nieren nicht bestimmt, nur die Beurteilung der Glykosurie, eines — vielleicht nicht einmal führenden — Symptoms des Diabetes, wird durch den Befund der wechselnden Toleranz der Nieren für Zucker erschwert.

Auszug aus den Versuchsprotokollen.

Vorbemerkung: Des Raummangels wegen konnten nur die Injektionsversuche in extenso wiedergegeben werden. Die Resultate aller übrigen Versuche, mit Ausnahme von Versuch 8, 11 und 18, sind lediglich in tabellarischer Übersicht mitgeteilt (Tabelle 1). Wie bereits bemerkt, beziehen sich sämtliche Zahlen auf Zuckerbestimmungen im Fluorid-Plasma, die in unmittelbarem Anschluß an die Blutentnahme nach Bertrand durchgeführt wurden. Es mag hier darauf hingewiesen werden, daß gegen das Bangsche Verfahren, das uns trotz vieler Versuche mit allen von Bang angegebenen Modifikationen nie befriedigte, in jüngster Zeit schwere Einwände erhoben worden sind (Oppler[2])). Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß nach den Angaben von Brinkmann und Dam[3]), Falta und Richter-Quittner[4]) der Zucker beim Menschen sich ausschließlich im Plasma befinde und erst beim Gerinnungvorgang bzw. durch Schädigung der Blutkörper durch Defibrinieren oder durch Zusatz gerinnungshemmender Stoffe (Na-Oxalat, Na-Fluorid) in die Erythrozyten eindringe. In den von den Autoren mitgeteilten Versuchen erwies sich auch das verwendete Na-Citrat ebenso brauchbar wie das von ihnen empfohlene Hirudin. Sollten sich die Angaben, mit deren Nachprüfungen ich beschäftigt bin, bestätigen, so stellen die mitgeteilten Plasmazuckerwerte untere Grenzwerte dar, die aber, da immer unter den gleichen Bedingungen gearbeitet wurde, unter sich vergleichbar sind. An den Schlußfolgerungen ändert sich nichts, da die Differenz z. B. zwischen Plasma- und Harnzucker im Körper — falls Faltas und Richter-Quittners Angaben zutreffen — nur größer gewesen sein kann.

---

1) Liefmann und Stern, Biochem. Ztschr. 1906, Bd. 1.

2) Oppler, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1920, Bd. 109, S. 57.

3) Brinkmann und Dam, Arch. internat. de Physiol. 1919, Bd. 15, S. 105. — Dieselben, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 105, S. 93.

4) Falta und Richter-Quittner, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 100.

Fall 2. (Vgl. Tabelle 1, Versuch 4, 5.)

Versuchsdatum: 18. I. 1919. Versuch ohne Arbeitsleistung. Injektion: 8^h 30′ a. m.: 10 g Dextrose in 60 ccm Aqua intravenös.

Zeit	Harn Menge in g	Spez. Gewicht	Zucker %	Zucker g
8^h 30′—9^h 00′	150	1010	0,3	0,495
9^h 00′—9^h 30′	170	1010	0,2	0,340
9^h 30′—10^h 00′	145	1010	0,4	0,580
10^h 00′—10^h 30′	70	1015	0,2	0,140
10^h 30′—11^h 00′	85	1020	0,05	0,042
11^h 00′—11^h 30′	105	1015	0	
11^h 30′—12^h 00′	100	1016	0	

Azeton wurde nicht ausgeschieden. Magenharn zuckerfrei. Von 10 g Dextrose werden 1,59 g = 15,9 % wieder ausgeschieden.

Fall 2.

Versuchsdatum: 20. I. 1919. Arbeitszeit: 60 Minuten. Körpergewicht: 53,2 kg. Kleidungsgewicht: 3 kg. Last: 5 kg. Gesamtgewicht: 61,2 kg. Arbeitsleistung: Steigt 100 × 4,16 m in der Zeit von 9—10^h a. m. Gesamtleistung: 25 459 kgm. Leistung pro Stunde: 25 459 kgm. Leistung pro Körperkilogramm: 478 kgm. Leistung pro Kilogramm und Stunde: 478 kgm. Injektion: 10^h a. m.: 10 g Dextrose in 60 ccm Aqua intravenös. Der Gesamtleistung entsprechender Kalorienverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 236,4 Kalorien. Der Gesamtleistung entsprechender Zuckerverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 59,6 g.

Flüssigkeitszufuhr Zeit	Flüssigkeitszufuhr Menge in g	Harn Zeit	Harn Menge in g	Harn Spez. Gewicht	Harn Zucker %	Harn Zucker g	Blut entnommen Zeit	Blut entnommen Menge in ccm	Blut Plasmazucker in %	Blut Änderung des Zuckergehalts in % des Ausgangswertes
—	—	6—8^h	500	1010	0	0	8^h 45′	40	0,219	—
8—10^h	400	8—10^h	750	1005	0	0	10^h 05′	40	0,231	+ 5,4
10—11^h	250	10—11^h	310	1004	0	0	11^h 02′	40	0,181	— 17,3
11—12^h	200	11—12^h	500	1002	0	0	12^h 02′	40	0,160	— 26,9
12—1^h	200	12—1^h	450	1002	0	0	—	—	—	—
1—2^h	200	1—2^h	850	1002	0	0	2^h 02′	40	0,147	— 32,8

Harn bleibt trotz Zuckerinjektion zuckerfrei.

Fall 3. (Vgl. Tabelle 1, Versuch 8.)

Versuchsdatum: 10. I. 1919. **Arbeitszeit:** 65 Minuten. **Körpergewicht:** 57,8 kg. **Kleidungsgewicht:** 3 kg. **Last:** 8 kg. **Gesamtgewicht:** 68,8 kg. **Arbeitsleistung:** Steigt 100 × 4,16 m in der Zeit von 8^h 10′—9^h 15′ a. m. **Gesamtleistung:** 28 621 kgm. Der Gesamtleistung entsprechender Kalorienverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 264,7 Kalorien. Der Gesamtleistung entsprechender Zuckerverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 66,1 g. Leistung pro Stunde: 26 419 kgm. Leistung pro Körperkilogramm: 495 kgm. Leistung pro Kilogramm und Stunde: 457 kgm. Kost am Vortage: 560 g Brot, 500 g Kartoffeln, 500 g Kohl, 30 g Marmelade, 1600 g Milchsuppe. Vor dem Versuch: Körpergewicht: 57,8 kg, Puls: 100, Atmung: 24. Nach dem Versuch: Körpergewicht: 58,0 kg, Puls: 120, Atmung: 28.

Flüssigkeitszufuhr		Harn											Blut			
													entnommen		Plasmazucker in %	Änderung des Zuckergehalts in % des Ausgangswertes
Zeit	Menge in g	Zeit	Menge in g	Spez. Gew.	Zucker %	Zucker g	Azeton %	Azeton g	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Zeit	Menge in ccm		
—	—	6^h—8^h	554	1034	8,3	44,98	0,0025	0,013	0,409	2,268	1,050	5,817	8^h 5′	40	0,3375	—
8^h 10′—9^h 15′	300	8^h—9^h 40′	55	1040	8,4	4,62	0,009	0,005	0,230	0,154	0,492	0,271	9^h 20′	40	0,414	+22,8
9^h 15′—10^h 20′	500	9^h 40′—10^h 20′	69	1031	7,0	4,83	0,005	0,003	0,152	0,105	0,638	0,440	10^h 20′	40	0,398	+18,1
10^h 20′—11^h 20′	500	10^h 20′—11^h 20′	108	1030	6,5	7,02	0,005	0,005	0,140	0,151	0,417	0,450	11^h 20′	40	0,369	+9,6
11^h 20′—12^h 20′	500	11^h 20′—12^h 20′	104	1035	6,9	7,17	0,014	0,014	0,222	0,231	0,518	0,539	—	—	—	—
12^h 20′—1^h 20′	500	12^h 20′—1^h 20′	158	1014	3,0	4,74	0,010	0,0158	0,128	0,203	0,397	0,627	—	—	—	—
1^h 20′—2^h 20′	500	1^h 20′—2^h 20′	750	1001	0,5	3,75	0,002	0,015	0,058	0,438	0,112	0,840	—	—	—	—
—	—	2^h 20′—3^h 20′	103	1007	1,3	1,40	0,006	0,006	0,152	0,164	0,302	0,326	2^h 20′	40	0,359	+6,5
—	—	3^h 20′—7^h	253	—	3,0	7,59	0,024	0,061	—	—	—	—	—	—	—	—

Nach 2^h 20′ Mittagsmahlzeit.

Fall 5. (Vgl. Tabelle 1, Versuch 10a, 11.)

Versuchsdatum: 29. VII. 1919. **Arbeitszeit**: 70 Minuten. **Körpergewicht**: 57 kg. **Last und Kleidungsgewicht**: 10 kg. **Gesamtgewicht**: 67 kg. **Arbeitsleistung**: Steigt 100 × 4,16 m in der Zeit von $8^h\,15'$—$9^h\,25'$ a. m. **Gesamtleistung**: 27 872 kgm. Der Gesamtleistung entsprechender Kalorienverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 261,1 Kalorien. Der Gesamtleistung entsprechender Zuckerverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 65,2 g. Leistung pro Stunde: 23 890 kgm. Leistung pro Körperkilogramm: 489 kgm. Leistung pro Kilogramm und Stunde: 419,1 kgm. Kost am Vortage: 200 g Weißkohl, 2 Eier, 100 g Butter. Vor dem Versuch: Körpergewicht: 57 kg, Puls: 88, Atmung: 20. Nach dem Versuch: Körpergewicht: 57,6 kg, Puls: 116, Atmung: 26.

Flüssigkeitszufuhr		Körpergewicht		Harn							Blut				
											entnommen		Plasmazucker in ccm	Änderung des Zuckergehalts in % des Ausgangswertes	Serumeiweiß in % (Refraktionswerte)
							Zucker		NaCl						
Zeit	Menge in g	Zeit	kg	Zeit	Menge in g	Spez. Gew.	%	g	%	g	Zeit	Menge in ccm			
$6^h\,00'$—$8^h\,15'$	2000	8^h	57,0	$6^h\,00'$—$8^h\,15'$	450	1030	3,08	13,86	1,17	5,27	$8^h\,15'$	60	0,341	—	8,49
$8^h\,15'$—$9^h\,25'$	—	$9^h\,30'$	57,6	$8^h\,15'$—$9^h\,25'$	69	1016	0,99	0,68	0,70	0,48	$9^h\,30'$	60	0,325	— 4,7	8,82
$9^h\,25'$—$10^h\,40'$	250	$10^h\,30'$	57,4	$9^h\,25'$—$10^h\,30'$	500	1001	0,10	0,50	0,19	1,73	$10^h\,40'$	60	0,303	— 11,1	8,80
$10^h\,40'$—$11^h\,50'$	250	$11^h\,30'$	57,4	$10^h\,30'$—$11^h\,50'$	480	1002	0,10	0,48	0,18	0,84	$11^h\,50'$	60	0,289	— 15,2	8,37
$11^h\,50'$—1^h	250	1^h	56,7	$11^h\,50'$—1^h	600	1001	0	0	0,18	1,05	1^h	60	0,270	— 20,8	8,60

Azeton wurde nicht ausgeschieden.

Fall 5.

Versuchsdatum: 29. I. 1919. Arbeitszeit: 70 Minuten. Körpergewicht: 58 kg. Last und Kleidungsgewicht: 8 kg. Gesamtgewicht: 64 kg. Arbeitsleistung: Steigt 100 × 4,16 m in der Zeit von 8^h 35′—9^h 45′ a. m. Gesamtleistung: 26624 kgm. Der Gesamtleistung entsprechender Kalorienverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 249,46 Kalorien. Der Gesamtleistung entsprechender Zuckerverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 62,37 g. Leistung pro Stunde: 22820 kgm. Leistung pro Körperkilogramm: 459 kgm. Leistung pro Kilogramm und Stunde: 356,6 kgm. Injektion: 10^h 02′ a. m.: 10 g Dextrose in 20 ccm Aqua destillata intravenös.

Flüssigkeitszufuhr		Harn					Blut			
							entnommen		Plasmazucker in %	Änderung des Zuckergehalts in % des Ausgangswertes
Zeit	Menge in g	Zeit	Menge in g	Spez. Gew.	NaCl %	NaCl g	Zeit	Menge in ccm		
6—8^h	600	6—8^h	260	1012	0,854	2,22	8^h	40	0,206	—
8—10^h	500	8—10^h	87	1017	0,854	0,743	—	—	—	—
10—11^h	500	10—11^h	250	1003	0,667	1,667	10^h 07′	40	0,225	+ 8,4
11—12^h 05′	500	11—12^h	312	1001	0,211	1,657	—	—	—	—
12^h 05′—1^h 10′	500	12—1^h	462	1001	0,211	0,973	1^h 10′	40	0,166	— 19
1^h 10′—2^h 02′	500	1—2^h	575	1001	0,198	1,144	2^h 15′	40	0,144	— 30

Harn bleibt dauernd zuckerfrei.

Fall 5.

Versuchsdatum: 30. I. 1919. Versuch bei Bettruhe. Injektion: Von 10^h 30′ bis 10^h 38′ a. m.: 10 g Dextrose in 20 ccm Aqua destillata intravenös.

Flüssigkeitszufuhr		Harn					Blut			
							entnommen		Plasmazucker in %	Änderung des Zuckergehalts in % des Ausgangswertes
Zeit	Menge in g	Zeit	Menge in g	Spez. Gew.	Zucker %	Zucker g	Zeit	Menge in ccm		
6—8^h	—	6—8^h	609	1007	0	0	—	—	—	—
8—9^h 15′	500	8—9^h 15′	300	1010	0	0	—	—	—	—
9^h 15′—10^h 10′	500	9^h 15′—10^h 10′	245	1007	0	0	9^h 20′	20	0,156	—
0^h 10′—11^h 15′	500	10^h 10′—11^h 15′	421	1001	0,161	0,677	10^h 43′	20	0,206	+ 32
1^h 15′—12^h 15′	500	11^h 15′—12^h 15′	495	<1001	0,041	0,196	—	—	—	—
2^h 15′—1^h 10′	500	12^h 15′—1^h 10′	512	1001	0	0	—	—	—	—
1^h 10′—2^h 02′	500	1^h 10′—2^h 02′	703	1001	0	0	—	—	—	—

Von 10 g injizierter Dextrose sind wieder 0,823 g = 8,23 % ausgeschieden.

Fall 6. (Vgl. Tabelle 1, Versuch 14.)

Versuchsdatum: 6. II. 1919. Arbeitszeit: 53 Minuten. Körpergewicht: 56,5 kg. Kleidungsgewicht: 3,5 kg. Last: 8 kg. Gesamtgewicht: 68 kg. Arbeitsleistung: Steigt 100 × 4,16 m in der Zeit von 10^h 50′—11^h 43′ a. m. Gesamtleistung: 28288 kgm. Der Gesamtleistung entsprechender Kalorienverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 265 Kalorien. Der Gesamtleistung entsprechender Zuckerverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 66,25 g. Leistung pro Stunde: 32024 kgm. Leistung pro Körperkilogramm: 501 kgm. Leistung pro Kilogramm und Stunde: 567 kgm.

a) Injektion: Von 11^h 58′ bis 12^h 06′ a. m.: 10 g Dextrose in 40 ccm Aqua intravenös. Vor dem Versuch: Gewicht: 56,5 kg. Nach dem Versuch: Gewicht: 55 kg.

Flüssigkeitszufuhr		Harn					Blut			
							entnommen		Plasmazucker in %	Änderung des Zuckergehalts in % des Ausgangswertes
Zeit	Menge in g	Zeit	Menge in g	Spez. Gew.	Zucker %	Zucker g	Zeit	Menge in ccm		
—	—	6—9^h	300	1010	0	0	—	—	—	—
—	—	9—10^h	125	1002	0	0	—	—	—	—
—	—	10—11^h 45′	130	1010	0	0	10^h 25′	40	0,293	—
11^h 45′—12^h 30′	250	11^h 45′—12^h 30′	100	1006	0	0	—	—	—	—
12^h 30′—1^h 30′	500	12^h 30′—1^h 30′	150	1005	0	0	12^h 10′	30	0,342	+ 16,6
1^h 30′—2^h 30′	500	1^h 30′—2^h 30′	300	1004	0	0	—	—	—	—
2^h 30′—3^h 30′	500	2^h 30′—3^h 30′	500	1001	0	0	—	—	—	—

b) Injektionsversuch ohne vorherige Arbeitsleistung (Versuch 15). Versuchsdatum: 5. II. 1919. Injektion: Von 10^h 29′—10^h 33′ a. m.: 10 g Dextrose in 40 ccm Aqua intravenös.

Flüssigkeitszufuhr		Harn					Blut			
							entnommen		Plasmazucker in %	Änderung des Zuckergehalts in % des Ausgangswertes
Zeit	Menge in g	Zeit	Menge in g	Spez. Gew.	Zucker %	Zucker g	Zeit	Menge in ccm		
—	—	6—8^h	105	1015	0	0	—	—	—	—
8—9^h	500	8—9^h	110	1016	0	0	—	—	—	—
9—10^h	500	9—10^h	57	1020	0	0	9^h 35′	40	0,122	—
10—11^h	500	10—11^h	58	1015	0,560	0,325	10^h 40′	40	0,219	+ 79,5
11—12^h	500	11—12^h	50	1015	0	0	—	—	—	—
12—1^h	500	12—1^h	610	1001	0	0	—	—	—	—
1—2^h	500	1—2^h	625	1001	0	0	—	—	—	—

Fall 8. (Vgl. Tabelle 1, Versuch 18.)

Versuchsdatum: 12. II. 1919. Arbeitszeit: 95 Minuten. Körpergewicht: 67,7 kg. Kleidungsgewicht: 2,3 kg. Last: —. Gesamtgewicht: 70 kg. Arbeitsleistung: Steigt 100 × 4,16 m in der Zeit von 9^h 10′—10^h 45′ a. m. Gesamtleistung: 29120 kgm. Der Gesamtleistung entsprechender Kalorienverbrauch bei 25% Nutzeffekt: 272,8 Kalorien. Der Gesamtleistung entsprechender Zuckerverbrauch bei 25% Nutzeffekt: 68,2 g. Leistung pro Stunde: 18392 kgm. Leistung pro Körperkilogramm: 430,1 kgm. Leistung pro Kilogramm und Stunde: 271,7 kgm. Kost am Vortage: Freigewählte Kost an den Vortagen. Vor dem Versuch: Körpergewicht: 67,7 kg, Puls: 100, Atmung: 24. Nach dem Versuch: Körpergewicht: —, Puls: 104, Atmung: 36.

Flüssigkeitszufuhr		Harn							Blut			
					Zucker		NaCl		entnommen		Plasmazucker	Änderung des Zuckergehalts in % des Ausgangswertes
Zeit	Menge in g	Zeit	Menge in g	Spez. Gew.	%	g	%	g	Zeit	Menge in ccm	in %	
—	—	6—8^h	105	1034	6,05	6,353	0,84	0,847	—	—	—	—
8—10^h 45′	600	8—10^h 45′	58	1040	1,54	0,89	0,1006	0,383	9^h 05′	40	0,341	—
11—12^h	600	10^h 45′—12^h	400	1004	5,75	23,00	0,152	0,608	11^h 00′	40	0,411	+ 20,5
12—1^h	600	12—1^h	235	1001	0,66	1,55	0,105	0,247	12^h 30′	40	0,396	+ 16,1
1—2^h	600	1—2^h	1000	1002	0,77	7,7	0,035	0,350	2^h 00′	40	0,462	+ 35,4
—	—	2—3^h	250	1003	0,90	2,25	0,023	0,058	—	—	—	—

Azeton wurde nicht ausgeschieden.

Fall 18. (Vgl. Tabelle 1, Versuch 34.)

Versuchsdatum: 20. X. 1919. Versuch ohne Arbeit. Injektion: Von 11^h 11′—11^h 12′ a. m.: 20 g Dextrose in 40 g Aqua destillata intravenös. Kost am Vortage: 2 Stck. Eier, 200 g Butter, 2500 g Rotkohl, 250 g Brot, 200 g Fleisch, 50 g Speck.

Harn					Blut			
			Zucker		entnommen		Plasmazucker	Änderung des Zuckergehalts in % des Ausgangswertes
Zeit	Menge in g	Spez. Gewicht	%	g	Zeit	Menge in ccm	in %	
6—8^h	150	1010	0	0	—	—	—	—
8—10^h 15′	525	1007	0	0	—	—	—	—
10^h 15′—11^h 45′	200	1006	0,8	1,6	11^h 5′	60	0,144	—
11^h 45′—12^h 15′	60	1010	0,22	0,132	11^h 17′	60	0,270	+ 87,5
12^h 15′—12^h 45′	225	1001	0	0	12^h 17′	60	0,128	—
12^h 45′—1^h 15′	355	1002	0	0	—	—	—	—

Flüssigkeitszufuhr wurde nicht festgestellt. Azeton ist nicht ausgeschieden. Gesamtzuckerausscheidung: 1,732 g = 8,66%.

Fall 18.

Versuchsdatum: 21. X. 1919. Arbeitszeit: 55 Minuten. Körpergewicht: 68,9 kg. Kleidungsgewicht: 2,5 kg. Last: 4 kg. Gesamtgewicht: 75,4 kg. Arbeitsleistung: Steigt $100 \times 4{,}16$ m in der Zeit von $9^h\,10'$—$10^h\,05'$ a. m. Gesamtleistung: 31 366 kgm. Der Gesamtleistung entsprechender Kalorienverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 294 Kalorien. Der Gesamtleistung entsprechender Zuckerverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 73,5 g. Leistung pro Stunde: 32 218 kgm. Leistung pro Körperkilogramm: 455,2 kgm. Leistung pro Kilogramm und Stunde: 496,6 kgm. Kost am Vortage: 2 Stck. Eier, 100 g Butter, 200 g Speck, 2000 g Rotkohl. Injektion: Von $10^h\,18'$—$10^h\,18'\,50''$ a. m.: 20 g Dextrose in 40 ccm Aqua destillata intravenös. Vor dem Versuch: Temperatur: 36,7, Körpergewicht: 68,9 kg, Puls: 60, Atmung: 24. Nach dem Versuch: Temperatur: 37,1, Körpergewicht: 68,3, Puls: 100, Atmung: 32.

Flüssigkeitszufuhr		Körpergewicht		Harn					Blut			
							Zucker		entnommen		Plasmazucker in %	Änderung des Zuckergehalts in % des Ausgangswertes
Zeit	Menge in g	Zeit	kg	Zeit	Menge in g	Spez. Gewicht	%	g	Zeit	Menge in ccm		
$6-8^h$	1000	8^h	68,9	$6-8^h$	390	1001	0	0	$8^h\,20'-8^h\,25'$	55	0,125	—
$8-9^h$	—	9^h	68,3	$8-9^h$	415	1001	0	0	—	—	—	—
$9-10^h\,15'$	500	—	—	$9-10^h\,15'$	75	1011	0,1	0,075	—	—	—	—
$10^h\,15'-10^h\,45'$	500	—	—	$10^h\,15'-10^h\,45'$	75	1001	1,1	0,825	$10^h\,15'$	80	0,137	—
$10^h\,45'-11^h\,15'$	500	—	—	$10^h\,45'-11^h\,15'$	65	1001	0	0	$10^h\,23'$	80	0,247	+ 80,3
$11^h\,15'-11^h\,45'$	500	—	—	$11^h\,15'-11^h\,45'$	260	1001	0	0	—	—	—	—
$11^h\,45'-12^h\,15'$	500	—	—	$11^h\,45'-12^h\,15'$	290	1001	0	0	$11^h\,20'$	80	0,125	—
$12^h\,15'-12^h\,45'$	500	—	—	$12^h\,15'-12^h\,45'$	400	<1001	0	0	—	—	—	—
$12^h\,45'-1^h\,15'$	500	12^h	67,6	$12^h\,45'-1^h\,15'$	445	<1001	0	0	—	—	—	—

Azeton ist nicht ausgeschieden. Gesamtzuckerausscheidung: 0,9 g = 4,5 %.

Fall 19. (Vgl. Tabelle 1, Versuch 36, 37.)

Versuchsdatum: 26. XI. 1919. Injektion: Von $11^{h}\,19'$—$11^{h}\,22'$ a. m.: 20 g Dextrose in 40 ccm Aqua destillata intravenös. Kost am Vortage: 1500 g Weißkohl, 1000 g Brühe, 100 g Butter, 2 Stck. Eier. Versuch ohne Arbeit.

Flüssigkeitszufuhr		Harn					Blut			
					Zucker		entnommen		Plasmazucker in %	Änderung des Zuckergehalts in % des Ausgangswertes
Zeit	Menge in g	Zeit	Menge in g	Gewicht Spez.	%	g	Zeit	Menge in ccm	Mittel	
$6-11^{h}\,10'$	2500	$7-9^{h}\,30'$	940	1002	0	0	—	—	—	—
$11^{h}\,10'-11^{h}\,30'$	—	$9^{h}\,30'-11^{h}\,30'$	230	1003	0,11	0,253	$11^{h}\,15'$	60	0,216	—
$11^{h}\,30'-12^{h}$	250	$11^{h}\,30'-12^{h}$	95	1008	0,55	0,523	$11^{h}\,27'$	60	0,359	+ 66,2
$12-12^{h}\,30'$	250	$12-12^{h}\,30'$	145	$<$ 1001	0	0	$12^{h}\,30'$	60	0,270	+ 25,0
$12^{h}\,30'-1^{h}$	250	$12^{h}\,30'-1^{h}$	220	$<$ 1001	0	0	—	—	—	—
$1-1^{h}\,30'$	250	$1-1^{h}\,30'$	220	1002	0	0	—	—	—	—

Scheidet von 20 g Dextrose: 0,776 = 3,88 % wieder aus.

Fall 19.

Versuchsdatum: 28. XI. 1919. Arbeitszeit: 50 Minuten. Körpergewicht: 56 kg. Last und Kleidungsgewicht: 3,6 kg. Gesamtgewicht: 59,6 kg. Arbeitsleistung: Steigt 100 × 4,16 m in der Zeit von $9^{h}\,10'$ bis 10^{h} a. m. Gesamtleistung: 24835,2 kgm. Der Gesamtleistung entsprechender Kalorienverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 232,64 Kalorien. Der Gesamtleistung entsprechender Zuckerverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 58,16 g. Leistung pro Stunde: 29802,24 kgm. Leistung pro Körperkilogramm: 440,3 kgm. Leistung pro Kilogramm und Stunde: 531,23 kgm. Kost am Vortage: 500 g Weißkohl, 1500 g Rotkohl, 100 g Speck, 100 g Butter, 250 g Fleischbrühe, 1 Ei. Vor dem Versuch: Körpergewicht: 56 kg. Nach dem Versuch: Körpergewicht: 55,7 kg. Injektion: 10^{h} a. m.: 20 g Dextrose in 40 ccm Aqua destillata intravenös.

Flüssigkeitszufuhr		Harn					Blut				
					NaCl		entnommen				
Zeit	Menge in g	Zeit	Menge in g	Spez. Gew.	%	g	Zeit	Menge in ccm	Plasmazucker in %	Änderung des Zuckergehalts in % des Ausgangswertes	Serumeiweiß in % (Refraktionswerte)
$6-8^{h}\,45'$	1500	$6-8^{h}\,45'$	85	1001	0,374	0,318	$8^{h}\,45'$	60	0,194	—	8,34
$8^{h}\,45'-10^{h}$	—	$8^{h}\,45'-10^{h}$	200	$<$ 1001	0,242	0,485	$10^{h}\,02'$	60	0,156	—	8,66
$10-10^{h}\,30'$	250	$10-10^{h}\,30'$	380	$<$ 1001	0,280	1,067	$10^{h}\,21'-10^{h}\,23'$	60	0,234	+ 50[1]	8,39
$10^{h}\,30'-11^{h}$	250	$10^{h}\,30'-11^{h}$	46	1014	1,263	0,580	—	—	—	+ 20[2]	—
$11-11^{h}\,30'$	250	$11-11^{h}\,30'$	96	1006	0,830	0,798	$11^{h}\,20'$	60	0,197	—	7,74
$11^{h}\,30'-12^{h}$	250	$11^{h}\,30'-12^{h}$	275	$<$ 1001	0,269	0,740	—	—	—	—	—

Zucker und Azeton ist nicht ausgeschieden.

1) Gegen $10^{h}\,02'$. 2) Gegen $8^{h}\,45'$.

Fall 21.

Versuchsdatum: 1. XII. 1919. Versuch ohne Arbeit. Injektion: $11^h 10'$—$11^h 19'$ a. m.: 20 g Dextrose in 40 ccm Aqua destillata intravenös. Kost am Vortage: 400 g Brot, 400 g Kaffee, 2 Stck. Eier, 400 g Kartoffeln, 100 g Butter, 100 g Speck.

Flüssigkeitszufuhr		Harn					Blut			
					Zucker		entnommen			
Zeit	Menge in g	Zeit	Menge in g	Spez. Gew.	%	g	Zeit	Menge in ccm	Plasmazucker in %	Änderung des Zuckergehalts in % des Ausgangswertes
6—8^h	1000	—	—	—	0	0	—	—	—	—
8—$10^h 30'$	500	10—$10^h 30'$	498	1001	0	0	—	—	—	—
$10^h 30'$—11^h	200	$10^h 30'$—11^h	225	1001	0	0	—	—	—	—
11—$11^h 30'$	200	11—$11^h 30'$	125	1003	0,5	0,625	$11^h 18'$	60	0,119	—
$11^h 30'$—12^h	—	$11^h 30'$—12^h	110	1005	0,3	0,33	$11^h 24'$	60	0,206	+ 73,1
12—$12^h 30'$	200	12—$12^h 30'$	110	1001	0	0	$12^h 24'$	60	0,119	—
$12^h 30'$—1^h	200	$12^h 30'$—1^h	550	1001	0	0	—	—	—	—
1—$1^h 30'$	200	1—$1^h 30'$	375	1001	0	0	—	—	—	—

Azeton ist nicht ausgeschieden. 0,955 g = 4,77 % der injizierten Zuckermenge werden wieder ausgeschieden.

Fall 21.

Versuchsdatum: 2. XII. 1919. Arbeitszeit: 37 Minuten. Körpergewicht: 66,5 kg. Last und Kleidungsgewicht: 8 kg. Gesamtgewicht: 74,5 kg. Arbeitsleistung: Steigt 100 × 4,16 m in der Zeit von $9^h 27'$ bis $10^h 04'$ a. m. Gesamtleistung: 32072 kgm. Der Gesamtleistung entsprechender Kalorienverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 300,44 Kalorien. Der Gesamtleistung entsprechender Zuckerverbrauch bei 25 % Nutzeffekt: 75,11 g. Leistung pro Stunde: 52009 kgm. Leistung pro Körperkilogramm: 482 kgm. Leistung pro Kilogramm und Stunde: 783 kgm. Kost am Vortage: 400 g Brot, 400 g Kaffee, 2 Stck. Eier, 400 g Kartoffeln, 100 g Butter, 100 g Speck. Injektion: $11^h 16'$—$11^h 19'$ a. m. 20 g Dextrose in 40 ccm Aqua destillata intravenös. Vor dem Versuch: Temperatur: 36,8, Körpergewicht: 66,5 kg, Puls: 72, Atmung: 20. Nach dem Versuch: Temperatur: 37,8, Körpergewicht: 66,5 kg, Puls: 120, Atmung: 32.

Flüssigkeitszufuhr		Harn					Blut				
					Zucker		entnommen				
Zeit	Menge in g	Zeit	Menge in g	Spez. Gew.	%	g	Zeit	Menge in ccm	Plasmazucker in %	Änderung des Zuckergehalts in % des Ausgangswertes	Serumeiweiß in % (Refraktionswerte)
6—8^h	1500	6—8^h	300	1010	0	0	—	—	—	—	—
8—9^h	500	8—9^h	730	1001	0	0	—	—	—	—	—
9—$10^h 22'$	500	9—$10^h 22'$	545	1001	0	0	$9^h 13'$	60	0,125	—	6,96
$10^h 22'$—$11^h 02'$	750	$10^h 22'$—11^h	55	1015	0,3	0,165	$10^h 22'$	60	0,103	—	7,37
$11^h 02'$—$11^h 30'$	500	11—$11^h 30'$	125	1602	0	0	$10^h 30'$	60	0,175	+ 69,9	7,—
$11^h 30'$—$12'$	500	$11^h 30'$—12^h	410	<1001	0	0	$11^h 25'$	60	0,160	— 25	6,94
12—$12^h 30'$	500	—	—	—	0	0	—	—	—	—	—

0,82 % der injizierten Zuckermenge werden wieder ausgeschieden.

XVI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Basel.
(Vorsteher: Prof. A. Jaquet.)

Wärmeakzeleration des Herzens und Muskelarbeit.

Von
Dr. A. Glaus.

Der Stand der Frage nach der Ursache der Pulsbeschleunigung bei Muskelarbeit ist von Prof. Jaquet vor kurzem genau dargestellt worden. Am wenigsten aufgeklärt ist immer noch die Rolle der Wärme als Ursache der Pulsbeschleunigung. Es ist zwar durch zahlreiche Untersuchungen, namentlich H. N. Martins und Langendorffs, festgestellt worden, daß das isolierte Säugetierherz auf Veränderungen der Temperatur der durchströmenden Nährflüssigkeit außerordentlich fein reagiert, indem mit zunehmender Temperatur die Schlagfolge bedeutend zunimmt. G. Mansfeld wies nach, daß die Tetanisierung der Hinterbeine von Hunden und Katzen mit durchtrenntem Rückenmark außer einer Akzeleration der Herztätigkeit eine Erhöhung der Bluttemperatur der rechten Kammer um 0,4—0,5° bewirkt. Diese Beschleunigung trat auch ein, wenn das Hirn von der Blutzirkulation ausgeschaltet war. Wurde jedoch das Blut der Vena cava inferior künstlich abgekühlt, so blieb die Beschleunigung aus. Mansfeld spricht von »Erwärmungsakzeleration« und glaubt, daß es sich dabei um einen von sensiblen Herznervenendigungen ausgehenden reflektorischen Vorgang handelt. Doch ist die von Mansfeld beobachtete Pulsakzeleration sowie die von ihm festgestellte Erwärmung des Blutes gering, auch ist die von ihm gewählte Methode der Abkühlung des Blutes nicht einwandfrei, indem der Kältereiz an sich möglicherweise pulsverlangsamend hat wirken können. Aulo hat die Angaben Mansfelds am unversehrten Menschen nachgeprüft. Er kontrollierte Puls und Axillartemperatur nach einem Schnellauf von 10 Minuten. Der Temperaturanstieg betrug bis zu 1°; der Temperaturabfall erfolgte parallel dem Pulsabfall, langsamer oder rascher, je nachdem die Versuchsperson nach dem Laufschritt

warm zugedeckt wurde oder sich nackt hinlegte. In ähnlichen Versuchen von E. G. Martin, C. H. Gruber und F. H. Lanman konnte dagegen die Kongruenz von Körperwärme und Pulsfrequenz nicht nachgewiesen werden. Auch F. Koby hat die Beziehungen zwischen Herzrhythmus und Temperatur des Blutes am unversehrten Menschen studiert. Da die periphere Temperatur kein sicheres Kriterium abgibt für die Wärme des in den inneren Organen kreisenden Blutes, hat Koby die Temperatur der Exspirationsluft vor und nach der Arbeit festgestellt. Es ergab sich, daß die Exspirationsluft nach der Arbeit nicht nur nicht erwärmt, sondern um 2,0—3,8° kühler war als zu Beginn der Arbeit. Erst 10—15 Minuten später, also zu einer Zeit, wo die Pulsfrequenz beinahe auf den Ruhepunkt zurückgekehrt war, wurde eine geringe Temperaturerhöhung festgestellt.

Wir haben diese Versuche Kobys bei einer etwas abgeänderten Versuchstechnik wieder aufgenommen. Die Messungen, denen die größte Bedeutung zukommt, beziehen sich auf die Bluttemperatur des rechten Herzens. Leider sind wir beim unversehrten Menschen auf indirekte Bestimmungen angewiesen. Wir glaubten, die von Koby angewandte Temperaturbestimmung der Exspirationsluft auch für unsere Versuche beibehalten zu können, wenn auch, wie selbstverständlich, mit dieser Methode keine absoluten Werte erhalten werden. Um in unseren Versuchen einen besseren Einblick in die bestehenden Verhältnisse zu erlangen, haben wir einmal die in ihrer Wirkung schwer zu beurteilende Nasenatmung ganz ausgeschaltet, ferner außer der Temperatur der Exspirationsluft auch die Temperatur der Inspirationsluft bestimmt und gleichzeitig das Atemvolumen und die Atemfrequenz registriert. Zu diesem Zweck haben wir folgende Anordnung getroffen:

Die einfache Apparatur bestand aus einem Mundstück aus Kautschuk mit einem daran angeschlossenen Gabelrohr aus Glas. An dessen beide Schenkel war durch ein kurzes Stück Schlauch ein T-Rohr angeschlossen, in dem je ein durch einen Kork abgedichtetes Thermometer stak. Beide T-Röhren standen wieder durch kurze Schlauchstücke mit Darmventilen zur Aus- und Einatmung in Verbindung. Vom Exspirationsventil führte schließlich noch ein Schlauch in eine geeichte, leichtgehende Präzisionsgasuhr von Elster (Berlin). Sämtliche zu- und ableitende Rohrverbindungen waren so weit, daß ein störender Widerstand bei der Atmung nicht vorhanden war. Die Nasenatmung wurde während der Versuche durch einen Nasenklemmer abgesperrt. Sämtliche Versuche wurden mit der nämlichen 54jährigen, gesunden, männlichen Versuchsperson ausgeführt.

I. Passive Erwärmung des Blutes.

Zunächst war es für uns von Interesse, festzustellen, in welcher Weise eine passive Erwärmung des Blutes auf die Temperatur der Exspirationsluft, auf Atemvolumen, Atemfrequenz und Pulsfrequenz einwirkt. Zu diesem Zweck wurde folgende Versuchsreihe angestellt. Die Erwärmung erfolgte im Lichtbadapparat Solar, der gut gegen außen abschließt und eine bequeme, sitzende Stellung im Kasten gestattet, aus dem bloß noch der Kopf herausschaut. Die Registrierung des Pulses wurde mit der Mareyschen Schreibkapsel am Kymographion ausgeführt, indem ein kleiner Trichter auf die rechtseitige Carotis aufgesetzt wurde. Zur Erwärmung der Inspirationsluft in den Versuchen 3 und 4 wurde der die Luft zuführende Schlauch mit einem weitläufigen, mit der äußeren Luft in Zusammenhang stehenden Röhrensystem verbunden, das in eine mit heißem Wasser angefüllte Wanne gestellt wurde. Die Ablesungen an den Thermometern und an der Gasuhr bereiteten weiter keinerlei Schwierigkeiten. Die Thermometer zeigten $^1/_{10}{}^\circ$ genau an und stellten sich in wenigen Minuten exakt ein.

Versuch 1.

Am 1. XI. 1919 über den Einfluß des elektrischen Glühlichtbades auf Temperatur der Exspirationsluft, auf Pulsfrequenz, auf Atemfrequenz und Atemvolumen.

Beginn des Versuches $3^h\,30'$, im Apparat werden zur Vorwärmung zwei Lichtreihen angezündet. Ablesung alle 5 Minuten.

Zeit	Temperatur			Pulszahl	Atemfrequenz	Atemvolumen in Liter	Atemtiefe in Liter	Zeit	Bemerkungen
	Kasten	Inspirationsluft	Exspirationsluft						
$3^h\,35'$	27,0	16,0	26,5	70	20	9,0	0,45	$3^h\,40'$	Sämtliche Lichter angezündet.
$3^h\,45'$	32,0	17,0	28,0	72	19	9,0	0,47	$3^h\,50'$	—
$3^h\,55'$	37,0	19,0	28,5	87	20	9,0	0,45	$4^h\,00'$	Schweißsekretion beginnt.
$4^h\,05'$	40,0	19,0	29.0	99	20	9,5	0,48	$4^h\,10'$	Fenster des Versuchsraumes geöffnet.
$4^h\,15'$	43,0	19,0	29,0	116	20	10,0	0,50	$4^h\,18'$	—
$4^h\,23'$	45,0	17,0	29,5	120	22	12,0	0,55	$4^h\,27'$	Starke Schweißsekretion.
$4^h\,32'$	47,0	16,5	30,0	141	24	14,0	0,58	$4^h\,35'$	—

Aus Apparat, warme Dusche, Abliegen, Zudecken mit Wolldecken. Subjektives Wohlbefinden.

5 h 00′. Puls 92, Mundhöhlentemperatur 37,5°.

5 h 10′. Abbruch des Versuches.

Versuch 2.

Am 11. XI. 1919 über den Einfluß des elektrischen Glühlichtbades auf Temperatur der Exspirationsluft, auf Pulsfrequenz, auf Atemfrequenz und Atemvolumen.

Beginn des Versuches 4 h 20′, im Apparat werden zur Vorwärmung zwei Lichtreihen angezündet. Mundhöhlentemperatur 36,5°, Puls 78, Kastentemperatur 24°. Ablesung alle 5 Minuten.

Zeit	Temperatur			Pulszahl	Atemfrequenz	Atemvolumen in Liter	Atemtiefe in Liter	Zeit	Bemerkungen
	Kasten	Inspirationsluft	Exspirationsluft						
4 h 25′	26,0	15,0	23,5	78	19	8,5	0,45	4 h 27′	Sämtliche Lichter angezündet.
4 h 32′	30,0	14,5	24,5	87	19	9,0	0,47	4 h 30′	—
4 h 35′	33,0	15,0	24,5	90	19	9,0	0,47	4 h 40′	—
4 h 45′	36,0	15,0	25,0	96	19	9,0	0,47	4 h 47′	Schweißsekretion.
4 h 52′	39,0	15,0	25,5	108	21	10,0	0,48	4 h 55′	—
5 h 00′	40,0	15,0	26,0	120	21	11,0	0,52	5 h 02′	Profuse Schweißsekretion.
5 h 07′	43,0	15,5	26,5	124	22	11,0	0,50	5 h 09′	—
5 h 14′	44,0	16,0	27,0	136	23	11,0	0,48	5 h 16′	Mundhöhlentemperatur 37,8°.
5 h 21′	44,0	17,0	27,5	140	24	12,0	0,50	5 h 25′	—
5 h 30′	45,0	17,0	28,0	146	25	13,0	0,52	5 h 32′	—

Aus Apparat, warme Dusche, Abliegen, Zudecken mit Wolldecken. Wohlbefinden.

5 h 50′. Abbruch des Versuches.

Versuch 3.

Am 15. XI. 1919 über den Einfluß des elektrischen Glühlichtbades auf Temperatur der Exspirationsluft, auf Pulsfrequenz, auf Atemfrequenz und Atemvolumen. Die Inspirationsluft wird vorgewärmt.

Beginn des Versuches 3 h 25′, im Apparat werden zur Vorwärmung zwei Lichtreihen angezündet. Ablesung alle 5 Minuten.

Zeit	Temperatur Kasten	Temperatur Inspirationsluft	Temperatur Exspirationsluft	Pulszahl	Atemfrequenz	Atemvolumen in Liter	Atemtiefe in Liter	Zeit	Bemerkungen
3h 30′	24	16,0	25,0	66	19	8,5	0,45	3h 35′	Sämtliche Lichter angezündet.
3h 40′	30	17,0	26,5	72	19	9,0	0,47	3h 43′	—
3h 48′	35	18,0	26,5	84	19	9,0	0,47	3h 50′	Schweißsekretion.
3h 55′	38	19,0	27,5	92	19	9,0	0,47	3h 57′	Profuse Schweißsekretion.
4h 02′	42	20,0	28,0	108	19	9,0	0,47	4h 04′	—
4h 09′	44	20,5	28,5	112	20	10,0	0,50	4h 11′	—
4h 16′	46	21,0	29,5	128	21	11,0	0,52	4h 18′	Mundhöhlentemperatur 37,8°.
4h 23′	48	21,5	30,0	142	22	12,0	0,55	4h 25′	—

Aus Apparat, warme Dusche, Abliegen, Zudecken mit Wolldecken. Wohlbefinden.

4h 50′. Puls 82, Mundhöhlentemperatur 37,2°.

5h 00′. Abbruch des Versuches.

Versuch 4.

Am 18. XI. 1919 über den Einfluß des elektrischen Glühlichtbades auf Temperatur der Exspirationsluft, auf Pulsfrequenz, auf Atemfrequenz und Atemvolumen. Die Inspirationsluft wird vorgewärmt.

Beginn des Versuches 3h 10′, im Apparat werden zur Vorwärmung zwei Lichtreihen angezündet. Mundhöhlentemperatur 36,8°, Puls 70, Kastentemperatur 24°. Ablesung alle 5 Minuten.

Zeit	Temperatur Kasten	Temperatur Inspirationsluft	Temperatur Exspirationsluft	Pulszahl	Atemfrequenz	Atemvolumen in Liter	Atemtiefe in Liter	Zeit	Bemerkungen
3h 15′	26,0	19,5	26,5	75	18	7,5	0,42	3h 17′	Sämtliche Lichter angezündet.
3h 22′	31,0	19,0	27,5	76	18	8,0	0,44	3h 24′	—
3h 29′	35,0	19,0	28,0	76	18	8,0	0,44	3h 32′	Schweißsekretion.
3h 37′	39,0	19,0	28,5	88	18	8,0	0,44	3h 39′	Mäßig starker Schweiß.
3h 44′	41,0	20,0	29,0	96	19	8,5	0,45	3h 46′	—
3h 51′	44,0	21,0	30,0	115	20	9,0	0,45	3h 53′	Profuse Schweißsekretion.
3h 58′	46,0	21,5	30,5	128	20	10,0	0,50	4h 00′	—

Zwei Lichtreihen werden ausgelöscht. Mundhöhlentemperatur 4h 05′ = 37,7°. Puls 126. Aus Apparat, warme Dusche, Abliegen, Zudecken mit Wolldecken. Wohlbefinden.

4h 35′. Mundhöhlentemperatur 37,1°, Puls 70.

4h 40′. Abbruch des Versuches.

Versuch 5.

Am 13. XII. 1919 über den Einfluß des elektrischen Glühlichtbades auf Temperatur der Exspirationsluft, auf Pulsfrequenz, auf Atemfrequenz und Atemvolumen. Kühle Inspirationsluft bei geöffneten Fenstern des Versuchslokals.

Beginn des Versuches $3^h\ 10'$, im Apparat werden zur Vorwärmung zwei Lichtreihen angezündet. Mundhöhlentemperatur 35,8°, Puls 68, Kastentemperatur 15°. Ablesung alle 5 Minuten.

Zeit	Temperatur			Pulszahl	Atemfrequenz	Atemvolumen in Liter	Atemtiefe in Liter	Zeit	Bemerkungen
	Kasten	Inspirationsluft	Exspirationsluft						
$3^h\ 15'$	16,0	8,5	22,0	76	18	8,0	0,44	$3^h\ 18'$	Sämtliche Lichter angezündet.
$3^h\ 23'$	21,0	7,5	23,0	76	18	8,0	0,44	$3^h\ 25'$	—
$3^h\ 30'$	25,0	7,5	23,0	80	18	8,5	0,47	$3^h\ 32'$	—
$3^h\ 37'$	29,0	7,0	23,0	80	18	8,5	0,47	$3^h\ 39'$	—
$3^h\ 44'$	32,0	7,5	24,0	84	18	8,0	0,44	$3^h\ 46'$	Leichte Schweißsekretion.
$3^h\ 51'$	35,0	8,0	24,0	96	18	8,5	0,47	$3^h\ 53'$	—
$3^h\ 58'$	36,0	8,0	25,0	96	19	9,0	0,47	$4^h\ 00'$	Schweißsekretion reichlicher.
$4^h\ 05'$	38,0	8,5	25,0	108	19	9,0	0,47	$4^h\ 07'$	—
$4^h\ 12'$	40,0	8,5	25,0	111	20	9,0	0,45	$4^h\ 14'$	Profuse Schweißsekretion.
$4^h\ 19'$	41,0	9,0	26,0	120	20	9,5	0,48	$4^h\ 21'$	—
$4^h\ 26'$	42,0	9,0	27,0	126	20	10,0	0,50	$4^h\ 28'$	—

Leichte Anwandlung von Kollaps. Aus dem Apparat, warme Dusche, Abliegen, Zudecken mit Wolldecken, Mundhöhlentemperatur 37,2°, Puls 60, Haut kühl.

$4^h\ 50'$. Puls 75. Wohlbefinden. Abbruch des Versuches.

Versuch 6.

Am 8. XI. 1919 über den Einfluß des elektrischen Glühlichtbades auf Temperatur der Exspirationsluft, auf Pulsfrequenz, auf Atemfrequenz und Atemvolumen.

Beginn des Versuches $2^h\ 55'$, im Apparat werden zur Vorwärmung zwei Lichtreihen angezündet. Mundhöhlentemperatur 36,9°. Ablesung alle 5 Minuten.

Zeit	Temperatur			Pulszahl	Atemfrequenz	Atemvolumen in Liter	Atemtiefe in Liter	Zeit	Bemerkungen
	Kasten	Inspirationsluft	Exspirationsluft						
$3^h\ 00'$	22,0	15,5	24,0	90	20	9,0	0,45	$3^h\ 03'$	Sämtliche Lichter angezündet.
$3^h\ 08'$	26,5	16,0	24,0	90	19	9,0	0,47	$3^h\ 11'$	—
$3^h\ 16'$	32,5	16,0	24,5	90	19	9,0	0,47	$3^h\ 19'$	—
$3^h\ 24'$	36,5	16,5	25,0	102	19	9,0	0,47	$3^h\ 29'$	Mäßige Schweißsekretion.
$3^h\ 34'$	40,0	17,0	25,0	109	20	10,0	0,50	$3^h\ 36'$	—
$3^h\ 41'$	43,0	17,0	25,5	125	21	10,0	0,48	$3^h\ 44'$	—
$3^h\ 49'$	44,5	17,5	26,5	130	21	10,5	0,50	$3^h\ 55'$	—

Aus Apparat, Kollaps, Bewußtlosigkeit während 1—2 Minuten, reichliche Schweißsekretion, Mundhöhlentemparatur 37,0°, Haut fühlt sich kalt an. Warme Dusche, Abliegen, Zudecken mit Wolldecken.

4^h 15′. Mundhöhlentemperatur 37,0°.

4^h 30′. Puls 75. Wohlbefinden.

4^h 35′. Abbruch des Versuches.

Die bei einer mittleren Wärme der Inspirationsluft ausgeführten Versuche 1 und 2 lassen folgendes erkennen:

1. Mit zunehmender Hitze im Kasten steigt auch die Temperatur der Exspirationsluft, und damit wächst die Differenz zwischen der Wärme der In- und der Exspirationsluft.

2. Mit der Erhöhung der Wärme der Exspirationsluft geht eine gleichmäßig fortschreitende Beschleunigung des Pulses parallel.

3. Diese Pulsbeschleunigung setzt gleichzeitig mit dem deutlichen Anstieg der Temperatur der Exspirationsluft ein.

4. Kleine Schwankungen in der Temperatur der Inspirationsluft wie in Versuch 1 scheinen bei dieser Versuchsanlage keinen Einfluß auf den regelmäßigen Ablauf dieser Verhältnisse zu haben.

5. Die Atmung wird lange Zeit überhaupt nicht beeinflußt; erst bei maximalen Pulszahlen findet man eine geringe Zunahme von Atemfrequenz und Atemvolumen.

6. Bei einer Pulszahl zwischen 90 und 100 tritt eine bis gegen Ende der Versuche stetig zunehmende Schweißsekretion auf.

In den beiden folgenden Versuchen (Versuch 3 und 4) wurde die Inspirationsluft auf 19—21° vorgewärmt, während in Versuch 5 im Gegenteil eine relativ kalte Inspirationsluft von etwa 8° zur Anwendung kam. Im übrigen blieb die Versuchsanordnung ganz die nämliche wie in den vorhergehenden Versuchen. Aus den Versuchsprotokollen erkennt man, daß die absoluten Zahlenwerte für die Temperatur der Exspirationsluft je nach der zur Anwendung gelangenden kühlen oder warmen Inspirationsluft niedriger oder höher sind. Der eigentliche Temperaturanstieg der Exspirationsluft jedoch bei fortschreitender Erhitzung des Kastens vollzieht sich in den drei Versuchen in durchaus gleichartiger, mit den beiden ersten Versuchen übereinstimmender Weise. Auch die Pulsakzeleration wird durch die mehr oder weniger erleichterte oder erschwerte Wärmeregulation auf der Lungenoberfläche nicht beeinflußt, sie geht einfach parallel dem Temperaturanstieg der Exspirationsluft. Auch in den übrigen Punkten geben die Versuche 3—5 eine Bestätigung der Resultate der beiden ersten Versuche.

Es bleibt uns schließlich noch übrig, den Versuch 6 kurz zu besprechen. Er bietet insofern Abweichungen, als in demselben die Temperatur der Exspirationsluft relativ wenig zunimmt; aber auch die Atemfrequenz und das Atemvolumen bleiben gegenüber den anderen Versuchen etwas zurück. Der Versuch ist weiter dadurch bemerkenswert, daß er am Ende durch Kollaps und kurze Bewußtlosigkeit der Versuchsperson plötzlich unterbrochen wurde. Als Ursache der Störung muß wohl eine Unregelmäßigkeit der Verdauung angenommen werden. Der Versuch fand nämlich relativ bald nach einem reichlichen und schweren Mittagsmahl statt, was bereits in den verhältnismäßig hohen Zahlenwerten für Puls, Atemvolumen und Atemfrequenz zu Beginn des Versuches seinen Ausdruck findet.

II. Aktive Erwärmung des Blutes durch Muskelarbeit.

In einer zweiten Versuchsreihe sollte der Einfluß der aktiven Erwärmung des Blutes durch Muskelarbeit auf die Pulsfrequenz festgestellt werden. Die verwendete Apparatur zur Messung der Temperatur der In- und Exspirationsluft sowie die Atemtechnik waren dieselben wie in den Wärmeversuchen. Als Arbeitsform wurde das Treten am Ergostaten von Jaquet gewählt, an dem ein automatisch die Schritte registrierender Zähler angebracht war. Die Leitungsröhren zur Ein- und Ausatmung wurden mit Hilfe eines besonderen Stativs über dem Ergostaten befestigt, so daß man — im Gegensatz zu Koby, der seine Messungen bloß vor und nach der Arbeit ausführte — während der ganzen Dauer der Arbeit sowohl die Veränderungen des Atemmechanismus als auch die Temperaturschwankungen der ein- und ausgeatmeten Luft verfolgen konnte. Dem eigentlichen Arbeitsversuch ging stets eine längere Ruheperiode voraus, die so lange dauerte, bis die Temperatur von In- und Exspirationsluft sowie die Pulsfrequenz konstante Werte erlangt hatten. Zur Pulsbestimmung in diesen Versuchen wurde ganz einfach die Arteria radialis getastet.

Um beurteilen zu können, inwieweit schon die bei der Arbeit auftretende vermehrte und vertiefte Atmung an sich imstande ist, auf die Temperatur der Exspirationsluft und die Pulsfrequenz einzuwirken, haben wir bei der gleichen Versuchsanordnung drei Versuche mit forcierter Respiration bei körperlicher Ruhe angestellt. Die Kenntnis ihrer Ergebnisse ist unerläßlich zur richtigen Einschätzung der Resultate der Arbeitsversuche.

Versuch 7.

Unmittelbar anschließend an Versuch 13 am 3. I. 1920. Über den Einfluß der forcierten Atmung auf Temperatur der Exspirationsluft und auf Pulsfrequenz.

Beginn des Versuches 3 h 00′.

Zeit	Temperatur Inspirationsluft	Temperatur Exspirationsluft	Pulszahl	Atemfrequenz	Atemvolumen in Liter	Atemtiefe in Liter
3 h 00′	10,5	22,0	80	20	10,1	0,51
3 h 01′	10,5	22,0	80	—	—	—
3 h 02′	10,5	22,0	80	19	9,4	0,49
3 h 03′ Beginn der forcierten Atmung						
3 h 04′	10,5	25,0	88	24	47,2	1,97
3 h 05′	10,0	26,0	96	—	—	—
3 h 06′	10,0	26,0	100	23	40,4	1,76
3 h 07′	10,0	26,0	100	—	—	—
3 h 08′	10,0	25,5	100	22	23,2	1,05

Beginnende Ermüdung. Abbruch des Versuches.

Versuch 8.

Am 6. I. 1920 über den Einfluß der forcierten Atmung auf Temperatur der Exspirationsluft und auf Pulsfrequenz. Leichte Unterkleidung, ohne Oberrock, geöffnete Fenster.

Beginn des Versuches 2 h 20′.

Zeit	Temperatur Inspirationsluft	Temperatur Exspirationsluft	Pulszahl	Atemfrequenz	Atemvolumen in Liter	Atemtiefe in Liter
2 h 21′	11,5	18,0	72	—	—	—
2 h 22′	11,5	19,0	70	—	—	—
2 h 23′	11,75	19,0	72	—	—	—
2 h 24′	11,75	19,5	70	18	8,8	0,49
2 h 25′	11,75	20,0	72	—	—	—
2 h 26′	11,75	20,0	70	18	8,9	0,49
Beginn der forcierten Atmung						
2 h 27′	11,75	24,0	88	—	—	—
2 h 28′	11,75	26,0	92	23	44,2	1,92
2 h 29′	11,5	26,0	96	—	—	—
2 h 30′	11,0	26,0	96	23	30,4	1,31
2 h 31′	11,0	26,0	96	—	—	—
2 h 32′	11,0	25,5	96	21	24,8	1,18
2 h 33′	11,0	25,0	92	—	—	—
2 h 34′	11,0	25,0	88	—	—	—

Beginnende Ermüdung. Abbruch des Versuches.

Versuch 9.

Am 8. I. 1920 über den Einfluß der forcierten Atmung auf Temperatur der Exspirationsluft und auf Pulsfrequenz.

Leichte Unterkleidung, ohne Oberrock.

Beginn des Versuches $4^h\,55'$.

Zeit	Temperatur Inspirationsluft	Temperatur Exspirationsluft	Pulszahl	Atemfrequenz	Atemvolumen in Liter	Atemtiefe in Liter
$4^h\,59'$	11,5	21,0	64	—	—	—
$5^h\,00'$	11,75	22,0	64	18	8,1	0,45
$5^h\,01'$	11,75	22,0	64	—	—	—
$5^h\,02'$	11,75	22,5	64	18	8,8	0,49
$5^h\,03'$	11,75	22,5	64	—	—	—
$5^h\,04'$	11,75	22,5	64	—	—	—
Beginn der forcierten Atmung						
$5^h\,05'$	11,75	25,0	84	21	41,2	1,87
$5^h\,06'$	11,75	26,0	84	—	—	—
$5^h\,07'$	11,75	26,5	84	—	—	—
$5^h\,08'$	11,5	26,5	84	—	—	—
$5^h\,09'$	11,5	26,0	84	22	26,8	1,22
$5^h\,10'$	11,5	25,5	84	—	—	—
$5^h\,11'$	11,5	25,0	80	—	—	—
$5^h\,12'$	11,5	25,0	80	18	23,6	1,31
$5^h\,13'$	11,5	25,0	80	—	—	—

Beginnende Ermüdung. Abbruch des Versuches.

Die Versuche 7—9 lehren uns übereinstimmend:

1. Mit Einsetzen der forcierten Atmung findet eine mäßige Zunahme der Pulsfrequenz statt.

2. Damit parallel geht eine Erwärmung der Temperatur der Exspirationsluft.

In den Versuchen 7 und 9 beträgt die Wärmezunahme während der forcierten Atmung 4°. In Versuch 8 ist die definitive Einstellung des Thermometers zur Messung der Temperatur der Exspirationsluft vor dem Beginn der angestrengten Respiration nicht abgewartet worden. Nach dem ganz analogen Versuch 9 zu schließen, muß sie jedoch als um 22,5° herum liegend angenommen werden. Somit ergäbe sich also für den Versuch 8 eine Wärmezunahme durch die forcierte Atmung um etwa 3,5°.

Bei diesen Atmungsversuchen handelt es sich ja allerdings nicht um einen rein passiven Vorgang, da damit außer einer intensiven Willensanspannung eine Muskelarbeit verbunden ist, die ihrerseits

wiederum zu einer Erwärmung des Blutes und einer Zunahme der Pulsfrequenz führt. Es ist uns aber vorläufig nicht möglich, diesen Anteil von dem lediglich durch die veränderte Atmungsweise bedingten in Abzug zu bringen. Für unsere Zwecke genügt aber zu wissen, daß die forcierte Atmung als solche eine Erhöhung der Temperatur der Exspirationsluft und eine Beschleunigung des Pulses bewirkt.

Versuch 10.

Am 20. XII. 1919 über den Einfluß der Arbeit am Tretergostaten auf Temperatur der Exspirationsluft, auf Pulsfrequenz, auf Atemfrequenz und Atemvolumen. Warme wollene Unterkleidung.

Beginn des Versuches $2^h\,05'$.

Zeit	Temperatur Inspirationsluft	Temperatur Exspirationsluft	Pulszahl	Atemfrequenz	Atemvolumen in Liter	Atemtiefe in Liter
$2^h\,05'$	13,0	19,0	72	18	8,3	0,46
$2^h\,06'$	13,0	20,0	72	—	—	—
$2^h\,07'$	13,0	21,0	76	18	8,3	0,46
.....	...	...	..	..	...	...
$2^h\,15'$	13,0	23,5	76	19	9,2	0,48
$2^h\,16'$	13,0	23,5	76	—	—	—
$2^h\,17'$	13,0	23,5	76	19	9,2	0,48
Beginn der Arbeit.						
$2^h\,18'$	13,0	23,5	80	17	24,3	1,43
$2^h\,19'$	13,0	24,5	92	—	—	—
$2^h\,20'$	13,0	26,0	100	17	37,8	2,22
$2^h\,21'$	13,0	27,0	105	—	—	—
$2^h\,22'$	12,5	27,5	110	18	40,2	2,23
$2^h\,23'$	12,0	28,0	122	—	—	—
$2^h\,24'$	11,5	28,0	130	24	45,8	1,91
Abbruch der Arbeit.						
$2^h\,25'$	12,0	27,5	127	—	—	—
$2^h\,26'$	12,5	27,0	100	25	31,7	1,27
$2^h\,27'$	12,5	26,5	100	—	—	—
$2^h\,28'$	12,5	26,0	96	22	13,5	0,61
$2^h\,29'$	12,5	25,5	92	—	—	—
$2^h\,30'$	12,75	25,5	92	22	12,2	0,55
$2^h\,31'$	13,0	25,0	88	—	—	—
.....	...	...	..	..	...	...
$2^h\,44'$	13,5	23,5	80	21	8,5	0,40
$2^h\,45'$	13,5	23,5	80	—	—	—
$2^h\,46'$	13,75	23,25	80	22	7,9	0,36
$2^h\,47'$	13,75	23,25	80	—	—	—
$2^h\,48'$	13,75	23,25	80	21	8,4	0,40
$2^h\,49'$	13,75	23,25	80	—	—	—

Abbruch des Versuches.

Schrittzahl = 240, entspricht bei einer Tritthöhe von 0,23 und einem Körpergewicht von 80,5 kg = 4443,6 kgm

Versuch 11.

Am 23. XII. 1919 über den Einfluß der Arbeit am Tretergostaten auf Temperatur der Exspirationsluft, auf Pulsfrequenz, auf Atemfrequenz und Atemvolumen. Warme wollene Unterkleidung.

Zeit	Temperatur Inspirationsluft	Temperatur Exspirationsluft	Pulszahl	Atemfrequenz	Atemvolumen in Liter	Atemtiefe in Liter
2h 45′	14,0	23,0	76	20	8,2	0,41
2h 46′	14,25	23,0	76	—	—	—
2h 47′	14,25	23,0	76	19	9,4	0,49
2h 48′	14,25	23,0	76	—	—	—
2h 49′	14,25	23,0	76	18	7,8	0,43
2h 50′	14,25	23,0	76	—	—	—
Beginn der Arbeit.						
2h 51′	14,25	23,0	88	17	15,8	0,93
2h 52′	14,25	24,0	108	—	—	—
2h 53′	14,0	25,0	120	18	30,4	1,69
2h 54′	14,0	26,0	128	—	—	—
2h 55′	14,0	27,0	132	18	34,3	1,91
2h 56′	13,5	27,5	136	—	—	—
2h 57′	13,5	28,0	136	20	42,9	2,15
2h 58′	13,5	28,0	138	—	—	—
Abbruch der Arbeit. Axillartemperatur 37,2°.						
2h 59′	13,5	27,0	132	20	33,1	1,66
3h 00′	14,0	26,0	120	—	—	—
3h 01′	14,0	26,0	116	23	13,8	0,60
3h 02′	14,0	25,0	104	—	—	—
3h 03′	14,0	25,0	96	23	12,8	0,56
3h 04′	14,0	25,0	96	—	—	—
.....	...	....	..	..	...	...
3h 21′	15,0	23,75	84	20	8,2	0,41
3h 22′	15,0	23,75	84	—	—	—
3h 23′	15,0	23,75	84	20	8,2	0,41
3h 24′	15,0	23,75	84	—	—	—
3h 25′	15,0	23,75	84	19	8,4	0,44
3h 26′	15,0	23,75	84	—	—	—

Abbruch des Versuches.

Axillartemperatur 37,0°.

Schrittzahl = 246, entspricht bei einer Tritthöhe von 0,23 und einem Körpergewicht von 80,5 kg = 4554,69 kgm.

Versuch 12.

Am 27. XII. 1919 über den Einfluß der Arbeit am Tretergostaten auf Temperatur der Exspirationsluft, auf Pulsfrequenz, auf Atemfrequenz und Atemvolumen. Leichte Unterkleidung, ohne Oberrock, geöffnete Fenster.

Zeit	Temperatur Inspirationsluft	Temperatur Exspirationsluft	Pulszahl	Atemfrequenz	Atemvolumen in Liter	Atemtiefe in Liter
2h 43′	13,0	23,5	78	—	—	—
2h 44′	13,0	24,0	78	18	10,2	0,57
2h 45′	13,0	24,0	78	—	—	—
.....	...	...	..	..	...	...
2h 49′	13,0	24,0	80	—	—	—
2h 50′	13,0	24,0	80	18	10,4	0,59
2h 51′	13,0	24,0	80	—	—	—
Beginn der Arbeit.						
2h 52′	13,0	24,5	92	22	20,2	0,92
2h 53′	12,5	25,0	104	—	—	—
2h 54′	12,5	26,0	112	23	32,4	1,41
2h 55′	12,0	27,0	116	—	—	—
2h 56′	12,0	27,5	120	20	39,3	1,97
2h 57′	12,0	27,5	124	—	—	—
2h 58′	11,5	27,5	132	24	48,5	2,02
2h 59′	11,5	27,5	140	—	—	—
Ergostat leistet großen Widerstand. Abbruch der Arbeit. Axillartemperatur 37,1°.						
3h 00′	12,0	27,0	136	25	37,0	1,48
3h 01′	12,0	27,0	134	—	—	—
3h 02′	12,5	26,5	120	24	13,8	0,58
3h 03′	12,5	26,0	112	—	—	—
3h 04′	12,5	25,5	96	22	13,4	0,61
3h 05′	12,5	25,5	92	—	—	—
.....	...	...	..	..	...	...
3h 11′	13,0	25,0	88	—	—	—
3h 12′	13,0	24,5	88	21	11,8	0,56
3h 13′	13,0	24,5	88	—	—	—
3h 14′	13,0	24,0	88	21	9,9	0,47
3h 15′	13,0	24,0	88	—	—	—
Abbruch des Versuches.						

Axillartemperatur 37,2°.

Schrittzahl = 210, entspricht bei einer Tritthöhe von 0,23 und einem Körpergewicht von 80,5 kg = 3888,15 kgm.

Versuch 13.

Am 3. I. 1920 über den Einfluß der Arbeit am Tretergostaten auf Temperatur der Exspirationsluft, auf Pulsfrequenz, auf Atemfrequenz und Atemvolumen. Leichte Unterkleidung, ohne Oberrock, geöffnete Fenster.

Beginn des Versuches 2^h 18′. Axillartemperatur 36,8°.

Zeit	Temperatur		Puls-zahl	Atem-frequenz	Atem-volumen in Liter	Atem-tiefe in Liter
	Inspi-rations-luft	Exspi-rations-luft				
2^h 23′	14,5	22,0	70	—	—	—
2^h 24′	14,5	22,0	72	17	9,6	0,56
2^h 25′	14,5	22,5	70	—	—	—
.....	...	...	..	..	...	...
2^h 32′	15,0	24,5	72	19	10,0	0,53
2^h 33′	15,0	24,5	72	—	—	—
2^h 34′	15,0	24,5	72	19	10,2	0,54
Beginn der Arbeit.						
2^h 35′	15,0	25,0	80	—	—	—
2^h 36′	14,5	25,5	88	21	24,2	1,15
2^h 37′	14,0	26,0	92	—	—	—
2^h 38′	14,0	27,0	100	23	42,2	1,83
2^h 39′	13,0	27,5	112	—	—	—
2^h 40′	12,5	27,5	120	22	40,2	1,83
2^h 41′	12,5	27,5	128	—	—	—
2^h 42′	11,5	27,5	132	25	48,3	1,93
2^h 43′	10,5	27,5	136	—	—	—
Abbruch der Arbeit. Axillartemperatur 37,2°.						
2^h 44′	10,5	26,5	110	23	23,6	1,03
2^h 45′	10,5	26,0	100	—	—	—
2^h 46′	11,0	25,5	92	22	15,7	0,71
2^h 47′	11,0	25,0	92	—	—	—
2^h 48′	11,0	24,5	92	21	15,6	0,74
2^h 49′	11,0	24,5	92	—	—	—
2^h 50′	11,0	24,5	88	20	12,5	0,63
.....	...	...	..	..	...	...
2^h 57′	10,5	22,5	80	—	—	—
2^h 58′	10,5	22,5	80	20	9,7	0,49
2^h 59′	10,5	22,0	80	—	—	—
3^h 00′	10,5	22,0	80	20	10,1	0,51
3^h 01′	10,5	22,0	80	—	—	—
3^h 02′	10,5	22,0	80	19	9,4	0,49
Abbruch des Versuches.						

Axillartemperatur 37,2°.

Schrittzahl = 250, entspricht bei einer Tritthöhe von 0,23 und einem Körpergewicht von 80,5 kg = 4628,75 kgm.

Die Arbeitsversuche lassen folgendes erkennen:

1. Sogleich mit Beginn der Arbeit steigen die Werte für Pulsfrequenz, für Atemfrequenz und Atemvolumen.

2. Gleichzeitig findet eine damit parallel gehende deutliche Zunahme der Temperatur der Exspirationsluft statt.

3. Nach Abbruch der Arbeit kehrt die Atmung nach etwa 15 Minuten wieder zur Norm zurück, während die Pulsfrequenz nach dieser Zeit immer noch etwas erhöht ist.

4. Die Versuche mit warmer und mit leichter Unterkleidung lassen keine bemerkenswerte Unterschiede erkennen.

5. Die stark vermehrte Ventilation während der Arbeit hat in sämtlichen Versuchen eine nicht unwesentliche Abnahme der Temperatur der Inspirationsluft zur Folge, was dem Temperaturanstieg der Exspirationsluft bis zu einem gewissen Grade entgegen wirkt. Bei Berechnung dieses Faktors für die einzelnen Versuche erhält man eine effektive Temperaturzunahme der Exspirationsluft um 4,5—5,5°.

Bei einer Steigerung der Temperatur der Exspirationsluft in den Versuchen mit forcierter Respiration um 3,5—4,0° ergibt sich somit für die Arbeitsversuche ein Plus von 0,5—2,0°.

Da mit Ausnahme des Versuches 11, wo die Temperatur der Inspirationsluft auf der Höhe der Arbeit 13,5° beträgt, sonst in sämtlichen Arbeits- und Atmungsversuchen die Temperatur der Inspirationsluft während der Arbeit, bzw. während der forcierten Respiration zwischen 10,0 und 11,5° liegt, also nur geringe Differenzen aufweist, können wir bei diesen Versuchen die maximalen Temperaturen der Exspirationsluft auch direkt miteinander vergleichen. Wir erhalten auf diese Weise eine Differenz von 1,0—2,0° zugunsten der Arbeitsversuche. Wie man weiter aus den Versuchsprotokollen ersieht, bleibt aber auch die Pulsfrequenz bei den Atmungsversuchen hinter der Pulsakzeleration durch Arbeit nicht unwesentlich zurück. Die Differenz beträgt 30—56 Schläge.

Bringen wir nun zum Schluß noch die einzelnen Ergebnisse aller von uns angestellten Versuche in einen inneren Zusammenhang untereinander, so können wir folgende Sätze aussprechen:

1. Die Pulsfrequenz steigt bei passiver Erwärmung nach Maßgabe der Temperaturerhöhung des Blutes des rechten Herzens, als deren Ausdruck die Temperaturverhältnisse der Exspirationsluft dienen können.

2. Bei körperlicher Arbeit läßt sich eine Zunahme der Temperatur der Exspirationsluft um 4,5—5,5° feststellen, wovon nach Abzug der auf die forcierte Atmung entfallenden Wärmesteigerung je nach der Art

der Berechnung noch 0,5—2,0° oder 1,0—2,0° als durch die Muskeltätigkeit bedingt übrigbleiben.

3. Die gleichzeitig und parallel mit diesem Wärmeanstieg bei Muskelarbeit erfolgende Pulsbeschleunigung ist somit höchstwahrscheinlich auf die Temperaturerhöhung des Blutes des rechten Herzens, wenigstens zu einem guten Teile, zurückzuführen.

4. Da der gleiche Pulshöhen bewirkende Temperaturanstieg des Blutes bei passiver Erwärmung mindestens das Doppelte beträgt, muß die Pulsbeschleunigung bei körperlicher Arbeit aber außerdem noch auf andere Einflüsse (gesteigerte Atmung, psychomotorische Irradiation usw.) zurückgeführt werden.

5. Der Umstand, daß die Pulsbeschleunigung nach körperlicher Arbeit in mäßigem Grade noch anhält, nachdem die Temperatur der Exspirationsluft und die Atmung bereits zur Norm zurückgekehrt sind, spricht dafür, daß außer den bereits erwähnten noch andere Ursachen für die Pulsbeschleunigung in Betracht gezogen werden müssen. Bei diesen Spätfolgen körperlicher Arbeit auf den Puls hat man wohl in erster Linie an gewisse Stoffwechselprodukte zu denken.

Literatur.

1. Aulo, Skand. Arch. f. Physiologie 1909, Bd. 21. — 2. Jaquet, Muskelarbeit und Herztätigkeit. Rektoratsprogramm der Universität Basel 1920. — 3. Koby, Über die Beziehungen zwischen Herzrhythmus und Atmung. Inaug.-Diss., Basel 1917. — 4. Langendorff, O., Einfluß verschiedener Temperaturen auf die Herztätigkeit. Ergebnisse der Physiol. 1903, II. Abt., Bd. 2. — Derselbe, Pflügers Arch. 1897, Bd. 66. — 5. Mansfeld, G., Die Ursache der motorischen Akzeleration des Herzens. Ebenda 1910, Bd. 134. — 6. Martin, H. N., Studies of biolog. Laborat. John Hopkins Univers. 1882, Vol. II und 1890, Vol. IV. — 7. Martin, E. G., Gruber, C. H. und Lanman, T. H., Body Temp. and Pulse Rate in Man after muscular Exercice, Americ. Journal of Phys. XXXV, Nr. 2.

XVII.

Aus der II. medizinischen Klinik der Universität Köln.
(Direktor: Prof. Dr. Moritz.)

Elektrokardiographische Studien bei akuten Vergiftungen.

Von
Privatdozent Dr. **Eduard Schott.**

(Mit 10 Kurven im Text.)

Frühere Untersuchungen (1) haben ergeben, daß bei der subakuten Vergiftung mit Phosphor und Arsen die Form des Elektrokardiogramms sich in regelmäßiger Folge und in weitgehender Parallele zum Fortschreiten der Allgemeinvergiftung verändert. Kontrolluntersuchungen bei akuten Vergiftungen mit Sublimat, langsamem Absterbenlassen des Tieres durch Kältewirkung und akute Sepsis hatten für die Form des Elektrokardiogramms keinerlei Veränderungen im Gefolge und es war damit für die charakteristischen Veränderungen des Elektrokardiogramms die Folgerung naheliegend, daß sie ihre unmittelbare Ursache in der Veränderung der Herzmuskulatur, in der fettigen parenchymatösen Degeneration des Herzmuskels hatten.

Bei Untersuchungen, die von anderen Gesichtspunkten ausgingen und sich mit der Verteilung des Salizyls im Organismus befaßten, stellten sich nun Veränderungen in den elektrischen Vorgängen am Herzen heraus, die dazu auffordern mußten, erneut die Frage nach der Veränderlichkeit der Form des Elektrokardiogramms und damit der Beeinflussung der elektrischen Vorgänge am Herzen durch Giftwirkung einer Untersuchung zu unterziehen. Die Resultate der dabei gemachten Beobachtungen sollen im Folgenden niedergelegt werden.

Formveränderungen des Elektrokardiogramms bei toxischen Dosen von Strophantin, Adrenalin und Muskarin hat H. Straub (2) beschrieben.

Die Möglichkeit des Einsetzens von Überleitungsstörungen bei akuten Vergiftungen (Muskarin, Physostygmin, Digitalis, Strychnin und Adrenalin) haben Rothberger und Winterberg (3) elektrokardiographisch festgelegt.

Aus ihren Abbildungen ist das Auftreten heterotyper Kammerelektrokardiogramme ersichtlich; ob sich die Grundform des Elektrokardiogramms unter dem Einfluß dieser Gifte ändert, ist nicht Gegenstand der Betrachtungen dieser Autoren.

Technik.

Die Technik der Experimente war sehr ähnlich der in den früheren Untersuchungen (1) beschriebenen. Es wurden zunächst Kaninchen und eine Katze verwandt; als sich aber herausstellte, daß eine sehr große Anzahl von Experimenten erforderlich war, mußte ich bei der Schwierigkeit Kaninchen zu beschaffen, andere Versuchstiere wählen. Ich habe in der Mehrzahl der Versuche Meerschweinchen verwandt, nachdem ich mich durch Paralleluntersuchungen am Kaninchen und Meerschweinchen davon überzeugt hatte, daß die Ergebnisse bei beiden Tierarten identisch genannt werden können.

Die Tiere wurden in Rückenlage aufgespannt, in die Trachea und in den Ösophagus je eine Kanüle eingebunden, die Vagi angeschlungen; dann nähte ich eine Silberelektrode in eine Nische ein, die zwischen der Oberhaut und dem linken Sternokleidomastoideus stumpf gebildet wurde. Die ganze Hautwunde wurde durch ein oder zwei Ligaturen geschlossen. Wenn man so vorgeht, liegt die Elektrode absolut sicher und konstant und Versuchsfehler, Änderungen des Elektrokardiogramms durch Lageveränderungen der ableitenden Elektrode, wie sie früher beschrieben wurden, lassen sich auf diese Weise vermeiden. Die untere Elektrode wurde 3—4 cm tief in den Anus eingeführt und durch Reißstifte auf dem Tierbrett fixiert. Eine konstante Lage der Elektroden ist unter diesen Kautelen garantiert, und man kann sich leicht davon überzeugen, daß selbst bei stundenlangem Liegen des Tieres und wenn das Tier häufig gestrampelt hat, die Form des Elektrokardiogramms unverändert geblieben ist.

Kontrolluntersuchungen wurden in der Art angestellt, daß die obere Elektrode an der beschriebenen Stelle lag, die untere am rechten unteren Brustkorbrand in Höhe der Mamillarlinie in eine Nische unter der Haut eingebunden wurde.

Zur künstlichen Atmung verwandte ich ein Ventilgebläse mit Zu- und Ableitung. Zwischen das Gebläse und die Trachealkanüle war ein T-Rohr eingeschaltet. Man kann mit dieser kleinen Apparatur durch den Diener sehr gut eine recht gleichmäßige und nach Wunsch in der Tiefe variable künstliche Atmung ausführen lassen. Sollten gasförmige Substanzen zur Inhalation gebracht werden, so wurde dem Gebläse eine Flasche mit doppelt durchbohrtem Kork vorgeschaltet, ein Glasrohr reicht bis auf den Boden und taucht in die Flüssigkeit

ein, das andere dient zum Absaugen der mit Flüssigkeitsdämpfen angereicherten Luft. Eine genaue Dosierung der inhalierten Menge ist auf diese Weise natürlich nicht zu erreichen. Sie kam aber auch bei unseren meistens bis zum Tode fortgesetzten Untersuchungen nicht so sehr in Betracht. Läßt man bei offenem T-Rohr dauernd Luft mit Hilfe des Gebläses durch die zu vergasende Flüssigkeit durchperlen, so kann das Tier spontan weiteratmen und atmet dabei das Gas ein. Jederzeit läßt sich durch Öffnen und Zuhalten des T-Rohrendes künstliche Atmung einleiten; nach Entfernen der Woulfschen Flasche ist auch sofort künstliche Atmung mit Luft möglich.

Zur Aufnahme des Elektrokardiogramms diente ein kleines Edelmannsches Saitengalvanometer, dessen Fadenspannung sich verhältnismäßig leicht auf Konstanz erhalten läßt, ein Umstand, der bei unserer Versuchsanordnung eine ausschlaggebende Rolle spielt. Die Fadenspannung wurde natürlich aufs genaueste kontrolliert.

Den Film ließ ich meistens nur je 5—6 Sekunden laufen. Es wurden Aufnahmen je nach der Schnelligkeit, mit der die jeweilige Vergiftung zum Tode führt, in Abständen von 1—3—5 Minuten gemacht, oft noch häufiger, manchmal weniger rasch aufeinanderfolgende Aufnahmen. Die Gesamtzahl der Einzel-Elektrokardiogramme dürfte etwa 800 betragen.

Bei der Auswahl der Substanzen, die zur Untersuchung kamen, ließ ich mich von dem Gesichtspunkt leiten, möglichst Vergiftungsformen zu wählen, die von praktischer Wichtigkeit sein können. Daneben zog ich halogenhaltige Substanzen heran, da nach Gottlieb (4) erfahrungsgemäß speziell bei der Narkose die halogenhaltigen Verbindungen weit stärker auf Herz und Gefäße wirken als die halogenfreien.

Salizylsaures Natrium.

Die klassischen Untersuchungen über die Wirkung toxischer Dosen von Salizylsäure auf das Herz stammen von Köhler (5). Er sah bei Einwirkung von Salizylsäure wie von salizylsaurem Natrium per os und intravenös mit dem Eintreten der Vergiftung den Herzschlag zunächst schnell werden, weiterhin Pulsverlangsamung, dabei rapides Absinken des Blutdruckes und Tod der Tiere durch Herzstillstand. Vagusdurchschneidung änderte nichts an dem Verlauf der Herz- und Gefäßerscheinungen.

Da es mir in meinen Versuchen darauf ankam, die Säurewirkung als solche auszuschalten, habe ich hier wie auch in anderen Versuchen das Natriumsalz verwandt. Ich gab Kaninchen 1—3 g Natrium salicylicum in 5 %iger Wasserlösung mit der Sonde in den Magen, Meerschweinchen $^3/_4$—$1^1/_4$ g in etwas konzentrierterer Lösung mit der

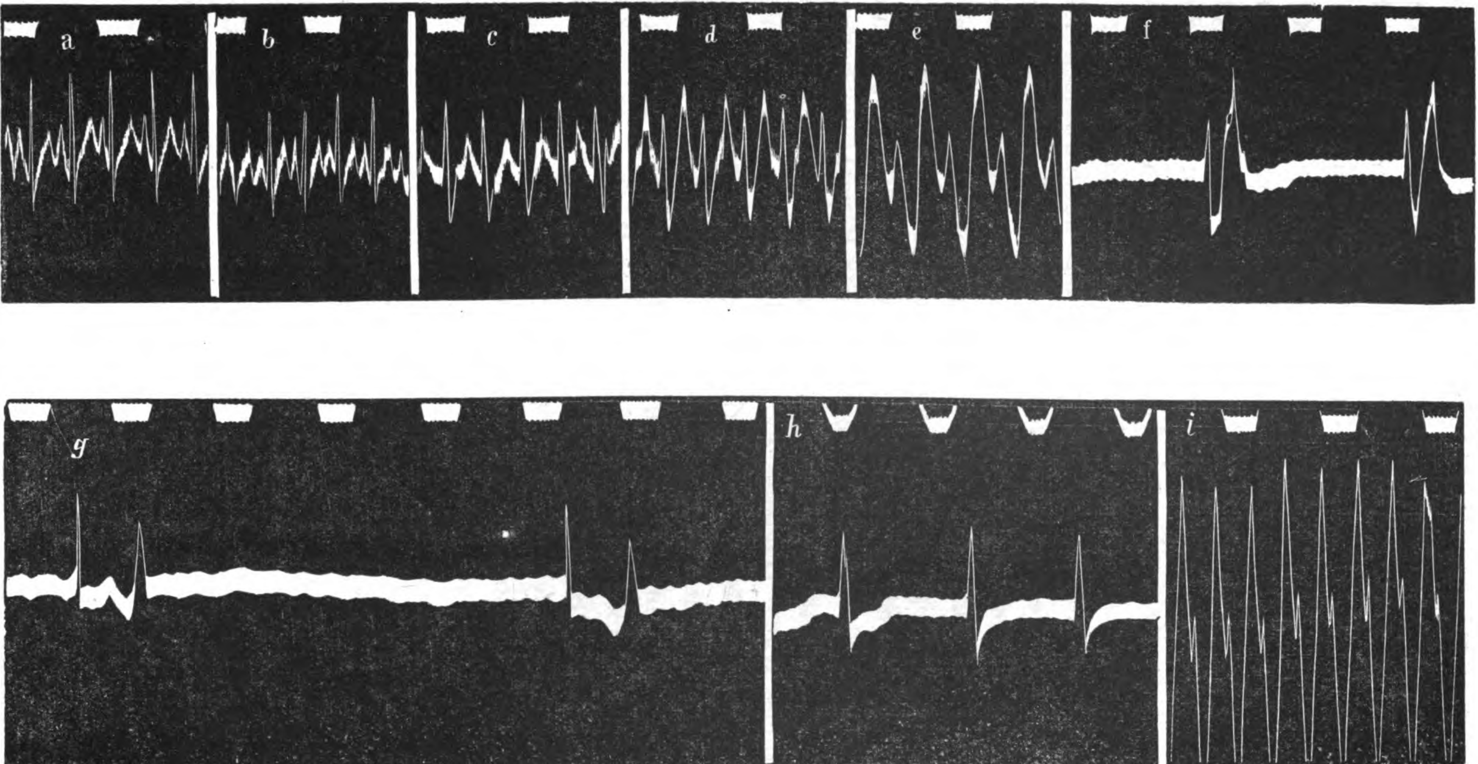
Spritze durch die Ösophaguskanüle. Die beobachteten Veränderungen des Elektrokardiogramms waren durchaus konstante. Es wurden im ganzen zehn Versuche mit Natrium salicylicum angestellt, es genügt als Beispiel ein Versuchsprotokoll zu geben.

Versuch 4.

4. VIII. 1919. Kaninchen, 2100 g Gewicht, hat 2 Tage gehungert.

Zeit	Dosis	Puls	Atmung	Beobachtungen
3^h 05′	—	272	40	Normal geformtes Elektrokardiogramm (s. Kurve 1 *a*)
3^h 07′	50 ccm 5% = 2,5 g Natrium salicylicum per os	—	—	—
3^h 08′	1′ nach Applikation	294	—	Elektrokardiogramm wie zuvor
3^h 26′	18′ » »	316	—	Elektrokardiogramm unverändert
3^h 48′	40′ » »	318	53	Elektrokardiogramm unverändert
4^h 06′	58′ » »	324	60	Elektrokardiogramm unverändert
4^h 26′	78′ » »	330	—	Alle Zacken etwas kleiner
4^h 36′	88′ » »	332	70	Alle Zacken noch etwas kleiner (s. Kurve 1 *b*)
4^h 47′	99′ » »	324	74	Elektrokardiogramm wie zuvor
4^h 58′	110′ » »	324	—	Elektrokardiogramm wie zuvor
5^h 05′	117′ » »	326	—	Leichte Vergrößerung der T-Zacke
5^h 12′	124′ » »	322	—	Elektrokardiogramm wie zuvor
5^h 17′	129′ » »	320	—	Elektrokardiogramm wie zuvor
5^h 20′	132′ » »	322	—	T-Zacke deutlich höher
5^h 25′	137′ » »	316	—	T-Zacke weiter gewachsen (s. Kurve 1 *c*)
5^h 26′	138′ » »	316	—	T-Zacke bedeutend gewachsen, größer wie R-Zacke (s. Kurve 1 *d*), P geht in T auf
5^h 30′	142′ » »	228	—	R klein und tiefstehend, T enorm hoch (s. Kurve 1 *e*)

In den nächsten Minuten bleibt nun diese Form des Elektrokardiogramms bestehen, die Größe des Gesamt-Elektrokardiogramms



Kurve 1. a = normal; b = 88′, c = 137′, d = 138′, e = 142′ nach oraler Einverleibung von Natrium salicylicum; f = kurz vor dem Tode; g = kurzdauernde Wirkung nach intravenöser Applikation. h und i zeigen die Verschiedenartigkeit der Endform, wenn man die Nn. vagi vor Einverleibung des Giftes (h) oder erst nach eingetretener Giftwirkung (i) durchschneidet; beide Kurvenabschnitte sind jeweils kurz vor dem Tode des betreffenden Tieres gewonnen. Zeitmarkierung hier wie in allen folgenden Kurven = $^1/_4$ Sekunde.

ist etwas wechselnd, die Proportionen aber die gleichen, nur sieht man kurz vor dem Herztod R wieder etwas größer werden; der Puls wird sehr langsam (s. Kurve 1 *f*), das Tier kommt zum Tode.

Aus den übrigen Versuchen mit Natrium salicylicum ergibt sich immer wieder das Gleiche. Im einzelnen stellen sich die Versuchsresultate folgendermaßen dar: die Tiere kamen immer im Verlauf von $1^1/_2$—$2^1/_2$ Stunden nach der Einverleibung des Natrium salicylicum zum Tode. Es erfolgte zunächst Schnellerwerden des Herzschlages, die Abflachung der Zacken war nicht in jedem Versuch zu registrieren. Im letzten Drittel der Zeit, die zwischen Einverleibung und Tod vergeht, erfolgt ganz gesetzmäßig das Ansteigen der T-Zacke; es tritt ein, bevor eine erheblichere Pulsverlangsamung nachzuweisen ist. Die in Kurve *e* und *f* wiedergegebene, von der normalen Form des Elektrokardiogramms außerordentlich verschiedene Elektrokardiogramm-Form, kehrte immer wieder, auch wenn die Anfangsformen, die Normalformen des Elektrokardiogramms bei den verschiedenen Tieren, eine etwas differente war. Sie muß als charakteristisch für das letale Stadium der Salizylwirkung angesehen werden. Reparation konnte ich bei oraler Einverleibung nicht feststellen, da dann die Dosis immer eine tötliche war. Dagegen ließ sich bei intravenöser Applikation, wenn das Blut zunächst mit Natrium salicylicum überschwemmt war, hochgradige Pulsverlangsamung und Ansteigen der T-Zacke als vorübergehende Erscheinung (s. Kurve 1 *g*) beobachten. 5 Minuten hinterher war die normale Form des Elektrokardiogramms wieder hergestellt (Versuch 2). Schneidet man beide Vagi vor der Einverleibung des Natrium salicylicum durch, so ist (Versuch 9) das Verhalten des Elektrokardiogramms ein etwas anderes: die Erhöhung der T-Zacke bleibt aus, man sieht im Gegenteil die T-Zacke fast vollständig verschwinden (s. Kurve 1 *h*). Läßt man dagegen die Vagi zunächst intakt und die Salizylwirkung einsetzen und durchschneidet die Vagi erst dann, wenn die charakteristische Formveränderung des Elektrokardiogramms bereits eingetreten ist (Versuch 10), so ist die enorme Vergrößerung der T-Zacke nicht mehr zum Rückgang zu bringen und das Tier geht unter den gleichen elektrischen Erscheinungen am Herzen wie ohne Vagusdurchschneidung zugrunde (s. Kurve 1 *i*).

Benzol.

Akute tödliche Vergiftungen durch Einatmen von benzoluntermengter Luft sind mehrfach beschrieben (s. Lewin (6), Rambousek (7); über die Art des Todes, besonders über etwaige Herzwirkungen scheint nichts bekannt zu sein.

Beim Meerschweinchen stellen sich die Verhältnisse in folgender Weise dar:

Gibt man einem Meerschweinchen Benzol in beliebiger Menge per os (Versuch 17), so läßt sich eine zeitweilige und ziemlich erhebliche Pulsbeschleunigung nachweisen (z. B. von 234 auf 330). Die Pulsbeschleunigung hängt vielleicht mit kurzen, ruckweisen Bewegungen zusammen, die das aufgebundene Tier macht. Auch die Atmung wird beschleunigt und oberflächlich. Weitere Vergiftungserscheinungen kommen im Verlaufe von etwa 2 Stunden nicht zur Beobachtung. Die Form des Elektrokardiogramms bleibt vollständig unverändert.

Schwere Vergiftungserscheinungen setzen dagegen sehr rasch ein, wenn man vergastes Benzol inhalieren läßt. Im Verlauf von wenigen Minuten, bis zu 10 Minuten, stellt sich eine tiefe Narkose ein mit Verschwinden aller Reflexe, und wenige Minuten später kann das Tier tot sein, ohne daß irgend welche besondere Beobachtungen sich noch machen lassen. Die Atmung sistiert erst kurz vor dem Tode.

Setzt man dagegen die Benzolinhalation mehr oder minder lange Zeit nach Eintritt der Narkose ab, so erholt sich das Tier in einigen Minuten und scheint keinen Schaden von der Benzolinhalation davongetragen zu haben. Man kann am gleichen Tier im Verlauf von 1—2 Stunden Vergiftung und Wiederbelebung mehrfach nacheinander hervorrufen. Allerdings kann es bei Wiederholung des Versuches auch zu rascherem Tode kommen. Gelegentlich kommt es bald nach Beginn der Benzolinhalation zu Lungen- bzw. Trachealödem, eine Narkose tritt nicht ein, das Tier erstickt; dabei treten dann die charakteristischen Veränderungen des Elektrokardiogramms nicht ein.

Die elektrischen Erscheinungen am Herzen gehen mit der Narkose und dem Wiedererwachen vollkommen parallel, alle Einzelheiten sind in Protokoll 19 enthalten (siehe unten).

Läßt man nach dem fast völligen Verschwinden aller elektrokardiographisch nachweisbaren Erscheinungen Benzol weiter einatmen, so stirbt das Tier ab, und es treten dabei entweder keinerlei elektrische Erscheinungen mehr zutage oder aber es treten noch, wie in Versuch 18 (Kurve *i*) kurzweilige Schwankungen in raschem Rhythmus auf, die allmählich kleiner werden und nach 1—2 Minuten verschwinden.

Bei der Ableitung Hals — rechter Brustbeinrand — ergeben sich identische Beobachtungen. Die beschriebenen Erscheinungen treten auf, ob die Vagi erhalten (Versuch 17 und 18) oder durchschnitten (Versuch 19 und 25) sind. Auch bei einer Katze (Versuch 35) ließ sich die Verkleinerung aller Zacken nachweisen; hier wurde aber die beim Meerschweinchen durchaus charakteristische Veränderung

Versuch 19.

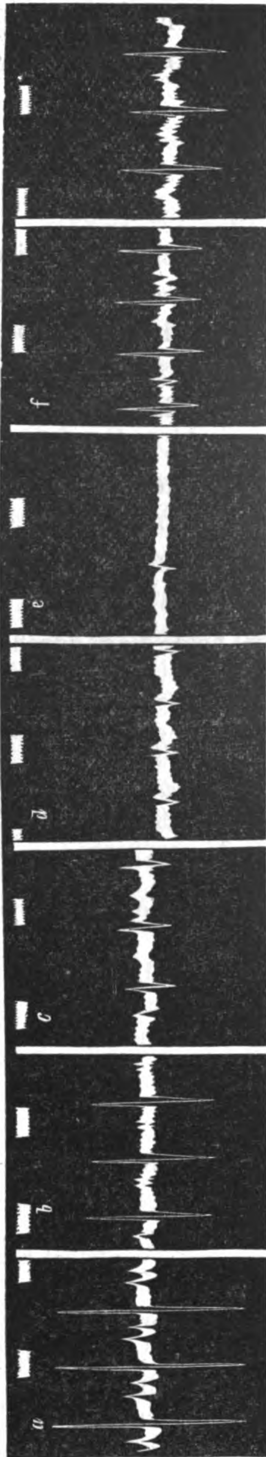
4. XII. 1919. Meerschweinchen, 400 g Gewicht, Vagi durchschnitten. Das Tier hat von 9^h 21′—9^h 25′ und von 9^h 31′—9^h 36′ Benzol inhaliert. Beginn des neuen Versuches 10^h 36′.

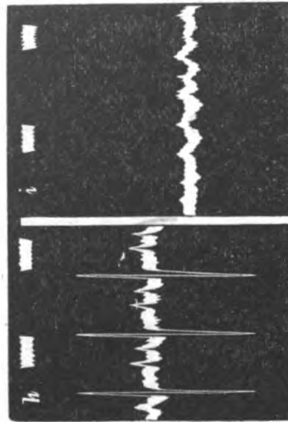
Zeit	Dosierung	Puls	Beobachtungen
10^h 30′	—	205	Normales Elektrokardiogramm mit großer S-Zacke (s. Kurve 2*a*)
10^h 33′	3′ Benzolinhalation	190	Alle Zacken kleiner geworden (s. Kurve 2*b*)
10^h 34′	4′ »	195	Weitere Verkleinerung aller Zacken (s. Kurve 2*c*)
10^h 37′	7′ »	200	Zacken kaum mehr erkennbar (s. Kurve 2*d*)
10^h 38′	8′ »	—	Fast keine elektrische Erscheinung mehr, Zahl nicht mehr festzustellen. Dauer dieses Stadiums $^1/_2$—$^3/_4$ Minuten. Atmung geht noch weiter, Benzol abgesetzt (s. Kurve 2*e*)
10^h 40′	2′ nach Benzolinhalation	220	Alle Zacken kommen wieder (zum Vorschein (s. Kurve 2*f*)
10^h 41′	3′ » »	208	Zacken größer (s. Kurve 2*g*)
10^h 44′	7′ » »	206	Form normal (s. Kurve 2*h*)

dadurch etwas hintangehalten, daß sehr zahlreiche und in der Form stark wechselnde heterotype Elektrokardiogramme auftraten, die ihrerseits große und fast bis zum Tode nicht kleiner werdende Elektrokardiogramm-Formen zeigten. Das schließliche Absterben erfolgte in der gleichen Weise durch Kleinerwerden und schließliches Verschwinden des Elektrokardiogramms, wie beim Meerschweinchen.

Pyrogallol.

Die Beobachtung etwaiger durch Pyrogallol bedingter Veränderungen des Elektrokardiogramms ist sehr erschwert dadurch, daß es nicht gelingt, mit verdünnten Lösungen eine akute tödliche Wirkung zu erzielen. Nimmt man eine konzentrierte Lösung, so bekommt man starke Verschorfungen der Magenwand und es läßt sich nicht übersehen, wie weit deren Zersetzungsprodukte eine Einwirkung bedingen. Es kommt noch hinzu, daß die heftigen Zuckungen und Krämpfe, die nach Resorption hinreichender Mengen von Pyrogallol auftreten, die Form der Kurve durch die — durch Muskelzuckungen bedingten — Zacken entstellen. Trotzdem glaube ich, aus mehreren Versuchen erschließen zu können, daß abgesehen von einer sub finem





Kurve 2. Benzolinhalation. a = normal; $b = 3'$, $c = 4'$, $d = 7'$, $e = 8'$ Inhalation, Benzol abgesetzt; $f = 2'$, $g = 3'$, $h = 7'$ nach Inhalation; i = kurz vor Herztod durch Benzolinhalation.

einsetzenden mäßig starken Erhöhung der T-Zacke, in einem Versuch auch Auftreten einer ziemlich ausgeprägten S-Zacke, charakteristische und konstante Formveränderungen durch Pyrogallol nicht bewirkt werden.

Über Nitrobenzol s. unten.

Amylnitrit.

Mengt man der Atemluft in der oben beschriebenen Weise Amylnitrit bei, in der Art, daß man in den Zylinder, durch den die Luft durchgeblasen wird, nur 1—2 ccm Amylnitrit eingießt, so reagiert das Meerschweinchen sofort in stärkster Weise. Es macht lebhafte Abwehrbewegungen, versucht sich loszureißen. Es erfolgen weiterhin eigenartig gequält konvulsivische Bewegungen. Die Atmung, insbesondere die Einatmung ist erschwert, man sieht starke inspiratorische Einziehung des Brustkorbes. Läßt man das Tier auch nur

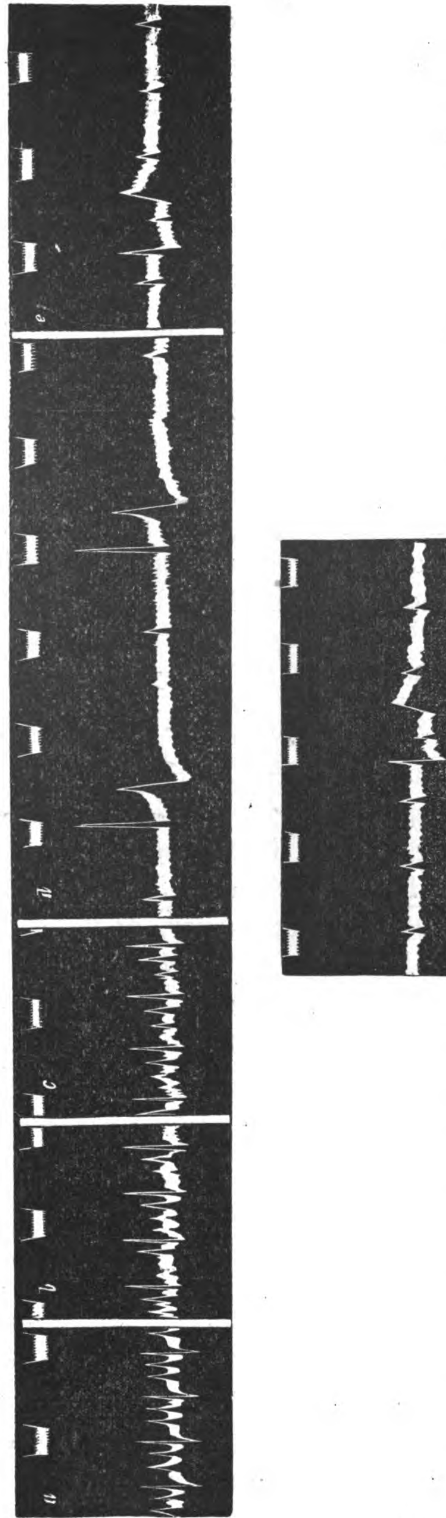
Versuch 30.

Meerschweinchen, 480 g Gewicht, Trachealkanüle, beide Vagi durchschnitten.

Zeit	Dosis	Pulszahl	Beobachtungen
4^h 02′	—	250	Normales Elektrokardiogramm. R verhältnismäßig klein (s. Kurve 3*a*)
4^h 04′—4^h 06′	1. Inhalation	—	—
4^h 07′	1′ nach Inhalation	250	Elektrokardiogramm noch unverändert
4^h 10′	4′ » »	250	T bedeutend kleiner
4^h 16′	10′ » »	240	T fast verschwunden
4^h 20′	14′ » »	220	Ebenso (s. Kurve 3*b*)
4^h 21′	15′ » »	220	T wieder zu erkennen (s. Kurve 3*c*)
4^h 22′	2. Inhalation (1/2′ lang)	—	—
4^h 23′	1/2′ nach Inhalation	42	Langes P—R, Ventrikel-Elektrokardiogramm erheblich vergrößert (s. Kurve 3*d*).
4^h 25′	2 1/2′ » »	a = 180 v = 30	Herzblock. Ventrikel-Elektrokardiogramm weiter stark verändert (s. Kurve 3*e*). Der Herztod erfolgt in der Art, daß die Vorhof- wie die Ventrikel-Elektrokardiogramme immer seltener werden und nach etwa 6 weiteren Minuten hört das Herz vollständig auf zu schlagen

2 Minuten lang Amylnitrit einatmen, so ist der Tod nicht mehr abzuwenden, auch wenn man sofort nach Absetzen des Amylnitrit künstliche Atmung einleitet. Nur in einem Versuch (29) konnte ich das Tier längere Zeit, bis zu 11 Minuten Amylnitrit einatmen lassen und es folgte Erholung. Das in diesem Versuch benutzte Amylnitrit hatte jedoch einige Zeit in schlecht verschlossener Flasche gestanden. Die Versuche mit gutem Amylnitrit stimmen untereinander vollkommen überein, als Beispiel s. Versuch 30.

In einem anderen Versuche (28) konnte 2 Minuten nach einer 2 Minuten dauernden Inhalation zunächst Verlängerung des Intervalles P—R beobachtet werden, das sich nach weiteren 3 Minuten noch steigerte, 1 Minute später erfolgte nur noch nach jeder zweiten Vorhofsystole eine Ventrikelsystole; 1 Minute später Herzblock mit zunächst noch verhältnismäßig raschem Schlagen des Ventrikels, dann nach 2 Minuten weitere Verlangsamungen von Vorhof- und Ventrikelaktion bei Herzblock und schließlich Herztod. In diesem Versuch war nur eine mäßig starke Erhöhung der T-Zacke kurz



Kurve 3. Amylnitritinhalation. a = normal, dann 2′ Inhalation; $b = 14'$, $c = 15'$ nach Inhalation; $d = \frac{1}{2}'$, $e = 2\frac{1}{2}'$ nach erneuter $\frac{1}{2}'$ dauernder Inhalation; das Kurvenstück in der zweiten Reihe bildet die unmittelbare Fortsetzung von e.

vor und nach Eintritt des Herzblocks erfolgt, im übrigen war das Ventrikel-Elektrokardiogramm unverändert geblieben.

In dem Versuch mit abgestandenem Amylnitrit (29) hatte sich vorübergehend T stark vergrößert.

Die wesentlichste und regelmäßig wiederkehrende Beobachtung bei Amylnitrit ist also das Auftreten von Herzblock mehrere Minuten vor Aussetzen der Atmung. Es ist jedoch schon darauf hingewiesen worden, daß die Atmung sehr bald nach der Amylnitritinhalation stark erschwert erscheint. Weiter ist bekannt, daß es bei Amylnitritvergiftung zu Methämoglobinbildung kommt, und es ist nicht auszuschließen, daß die Verlängerung der Überleitung und das schließliche Auftreten von Herzblock auf Sauerstoffmangel zu beziehen ist, der ja nach Hering sehr leicht zur Schädigung des Reizleitungssystems führt.

Ich kann daher nach meinen Versuchen eine spezifische Schädigung des Reizleitungssystems durch Amylnitrit nicht mit Sicherheit annehmen. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim

Nitro-Glyzerin.

Ein Meerschweinchen bekam 20 ccm $^1/_2$ %ige Nitro-Glyzerinlösung in 50 %igem Alkohol = 0,1 g per oesophagum. Die Verhältnisse liegen hier besonders kompliziert aus dem Grunde, weil die Wirkung des als Lösungsmittel gegebenen Alkohols mit in Betracht kommt. In der Tat waren auch die Vergiftungserscheinungen in bezug auf den Eintritt der Narkose und die Veränderungen im Elektrokardiogramm durchaus identisch mit denjenigen bei Alkoholintoxikation (s. unten). Es setzte jedoch verhältnismäßig frühzeitig eine Verlängerung des P-R-Intervalles und Herzblock ein. Wie weit auch hier Methämoglobinbildung und Erstickung im Spiele ist, vermag ich nicht zu entscheiden. Ein Versuch mit

Nitro-Benzol

auf das Herz, bzw. die elektrischen Erscheinungen am Herzen einzuwirken, ergab ein negatives Resultat. Weder durch eine 23 Minuten dauernde Einatmung von Luft, die mit Nitro-Benzol angeräuchert war, noch die Einverleibung von 10 ccm Nitro-Benzol in den Magen hatte eine deutliche Veränderung des Elektrokardiogramms im Gefolge.

Ebensowenig lassen sich durch Toluol charakteristische Veränderungen des Elektrokardiogrammes erzielen.

Azeton.

Läßt man ein Tier azetonbeladene Luft einatmen, so sieht man weder in der Schlagzahl noch in der Form des Elektrokardiogramms im Laufe $^1/_2$ Stunde Veränderungen auftreten, auch sonstige Vergiftungserscheinungen kommen nicht zur Beobachtung.

Bei oraler Darreichung (z. B. Versuch 23, Meerschweinchen 530 g bekommt 20 ccm in den mit Kost gefüllten Magen) tritt nach kurzer Zeit (8 Minuten) tiefe Narkose ein, die Pulszahl sinkt ziemlich gleichmäßig mit der Dauer der Einwirkung (von 330 bis auf 150 im Laufe von 74 Minuten). Die Form des Elektrokardiogramms erweist sich bis zu dem Zeitpunkt des ziemlich plötzlich erfolgenden Atemstillstandes als völlig unverändert. Postmortal sieht man heterotype Formen, schließlich Herzblock auftreten.

Äther.

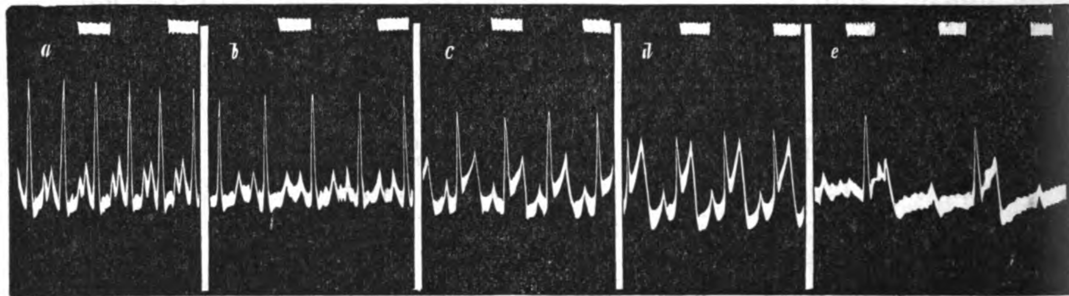
Die Dosierung spielt beim Äther am Meerschweinchenherzen bei weitem nicht die Rolle wie etwa beim Chloräthyl oder Chloroform (s. unten). Man kann Äther fast in beliebiger Menge entweder mit künstlicher Atmung oder nach Eingießen in ein Reagensglas, in welches die Trachealkanüle eintaucht, zur Einatmung bringen. Es erfolgt nach 1—2 Minuten tiefe Narkose ohne besondere Zwischenfälle. An der Form des Elektrokardiogramms braucht sich dabei nichts zu ändern. Ich habe Meerschweinchen bis zu $^1/_2$ Stunde in tiefer Äthernarkose gehalten. Die Pulszahl ging von 336 in Versuch 39 bis auf 290 herunter. Nach Absetzen des Äther kehrte sie wieder auf die ursprüngliche Höhe zurück und die Tiere waren nach wenigen Minuten wieder wach. An der Form des Elektrokardiogramms hat sich dabei nichts verändert. Einmal setzte nach 2 Minuten Ätherinhalation die Atmung für etwa $^1/_2$ Minute aus, kehrte aber dann spontan wieder. Während der Atempause wurde die T-Zacke etwas flacher, auch P etwas niedriger. Mit der Rückkehr der Atmung stellte sich auch sofort die ursprüngliche Form des Elektrokardiogramms wieder her.

Geht man in der Dosierung des Äther weiter, indem man die Äthernarkose sehr lange fortsetzt, das Ende der Trachealkanüle dem Flüssigkeitsspiegel des Äthers im vorgehaltenen Reagensglas sehr nahe bringt und die Verdunstung des Äther durch Umfassen des Reagensglases mit der warmen Hand noch befördert, so bekommt man absolut charakteristische Formveränderungen des Elektrokardiogramms. Ich gebe als Beispiel einen Auszug aus dem Versuchsprotokoll 39.

Versuch 39.

Meerschweinchen, 425 g Gewicht, Trachealkanüle, Vagi angeschlungen, nicht durchschnitten.

Zeit	Dosierung	Puls	Narkose	Beobachtungen
4h 49′	—	332	—	Gut ausgeprägtes Elektrokardiogramm (s. Kurve 4 *a*)
5h 00′	10′ Äther	290	tief	Elektrokardiogramm unverändert
5h 13′	23′ »	266	»	» »
5h 15′	25′ »	252	»	T flacher (s. Kurve 4 *b*)
5h 17′	27′ »	240	»	T wird bedeutend höher, beginnt im unteren Teil des absteigenden Schenkels von R (s. Kurve 4 *c*)
5h 20′	30′ »	224	»	T beginnt in halber Höhe von R, erreicht die Höhe von R (s. Kurve 4 *d*)
5h 23′	33′ »	214	»	Form des Elektrokardiogramms noch die gleiche wie bei *d*, alle Zacken etwas niederer
5h 24′	34′ »	—	»	Plötzlich Herzblock, a = 100, v = 34 (s. Kurve 4 *e*)



Kurve 4. Ätherinhalation. *a* = normal; *b* = 25′, *c* = 27′, *d* = 30′, *e* = 34′ Ätherinhalation.

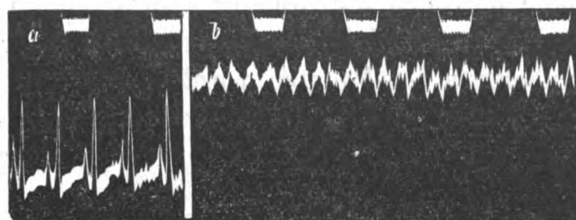
Dieses Tier ist dann unter Atemstillstand und Kleinerwerden aller Zacken zugrunde gegangen. Ein anderer Versuch (41) hat ergeben, daß aus dem Stadium der hohen T-Zacke heraus und ebenso selbst dann noch, wenn Herzblock und Atemstillstand eingetreten ist, durch Einleiten von künstlicher Atmung und Absetzen der Ätherinhalation in Zeit von 3—5 Minuten eine vollkommene Wiederherstellung der Ausgangsformen des Elektrokardiogramms zu gleicher Zeit mit dem Wiedererwachen des Tieres aus der Narkose möglich ist. Die Formveränderungen des Elektrokardiogramms bei der Ätherintoxikation sind durchaus regelmäßig in der oben beschriebenen Form zu erzielen. Sie treten ebensowohl bei intakten Nn. vagi wie nach Durchschneidung derselben auf.

Der Herztod bei Ätherintoxikation scheint meist in der Art zu erfolgen, daß bei Herzblock die Herzschläge seltener, die Ausschläge des Elektrokardiogramms kleiner werden und Herzstillstand mit dem Aussetzen elektrischer Erscheinungen am Herzen zusammenfällt. In einem Falle sah ich Auftreten von Herzflimmern. Dieses Tier hatte eine schwere Äthervergiftung hinter sich, war wieder wach geworden, hatte sich 20 Minuten erholt, die Pulszahl war aber noch verlangsamt. Erneute Ätherinhalation führte hier unter den Erscheinungen des Herzflimmerns nach etwa 2 Minuten zum Tode.

Chloräthyl.

Auf die Gefahren einer länger dauernden Äthylchloridnarkose ist mit der Einführung des Mittels zu Narkosezwecken in die Praxis verschiedentlich hingewiesen worden, eine Zusammenstellung findet sich bei **Kulenkampff** (8). Dieser Autor kommt zu dem Schlusse, daß der Tod durch Äthylchlorid ein Herztod ist; eine genauere Analyse der Art des Herztodes findet sich in der Literatur nicht.

Das Meerschweinchen scheint gegen Chloräthyl außerordentlich empfindlich zu sein. Ich ließ (Versuch 40) ein Tier von 440 g aus



Kurve 5. Ventrikeltachysystolie nach kurzer Inhalation von Chloräthyl. a = normal; b = 15″ nach Inhalation; 30″ später wieder wie bei a.

einem Reagensglas, an dessen Boden einige ccm Chloräthyl lagen und das oben offen war, durch die Trachealkanüle atmen. Das Tier machte zunächst einige unruhige Bewegungen, bekam dann rasche, fliegende Atmung und nach etwa 1 Minute — das Chloräthyl wurde sofort von der Trachealkanüle entfernt — setzt eine ziemlich regelmäßige Tachysystolie im Rhythmus von 590 ein. Im Verlauf von weiteren 15 Sekunden erfolgt Ventrikelflimmern, das weder durch künstliche Atmung noch durch mechanischen Herzreiz zu beheben ist, und das Tier ist tot. Ein weiteres Tier, bei dem die Versuchsanordnung die gleiche gewesen ist — das Chloräthyl war jedoch nicht in flüssiger Form im Reagensglas, sondern nur ein kleiner Wattepfropf am Boden des Reagensglases war damit getränkt, und das Tier bekam Chloräthyl nur 15 Sekunden lang — führte zu ganz ähnlichem Ergebnis (Versuch 43). Kurve 5 b zeigt das Elektrokardio-

gramm 15 Sekunden nach der 15 Sekunden währenden Chloräthyl-Inhalation. Man sieht eine nicht mehr ganz regelmäßige Tachysystolie in einem Rhythmus von 660, die schon fast wie Kammerflimmern aussieht. Ohne weiteres Zutun, ohne künstliche Atmung hat sich aber dieses Tier erholt und bereits 30 Sekunden später ist das Elektrokardiogramm wieder fast normal, nach einer weiteren Minute entspricht es vollkommen wieder der Norm (Kurve 5*a*), nur beträgt der Rhythmus noch 254 gegenüber 296 der Norm.

Es wurden nun weitere Versuche mit noch vorsichtigerer Dosierung angestellt, es waren nur wenige Tropfen Chloräthyl am Boden des Reagensglases. Ich gebe das Protokoll eines Versuches ausführlicher.

In einem weiteren Versuch (42) wurden zunächst beide Vagi durchschnitten. Hier gelang es durch 1 Minute lang dauernde Inhalation tiefe Narkose zu erzielen, welche 5 Minuten anhielt, ohne daß sich in der Form des Elektrokardiogramms irgend etwas geändert hätte. Nur ging die Pulszahl von 296 auf 274 herunter. Nach einer Pause von 10 Minuten erneute Inhalation von Chloräthyl. Bei guter Narkose und ohne daß sich die Atmung änderte, blieb hier während $1^1/_2$ Minuten die Form des Elektrokardiogramms wieder unverändert. Im Verlauf der nächsten $1^1/_2$ Minuten wurde R immer kleiner, S sehr tief, nach einer weiteren $^1/_2$ Minute Tachysystolie von 460—510 mit wechselnden Formen und danach Übergang in Kammerflimmern, das sich nicht wieder beheben läßt.

Die Versuche zeigen also, daß selbst bei vorsichtigster Dosierung des Chloräthyl bei erhaltenen Vagis die Narkose immer einhergeht mit Formveränderungen des Elektrokardiogramms. Die Gefahr für das Herz bei Chloräthylnarkose ist das Einsetzen von Herzflimmern. Dem Herzflimmern geht immer ein Stadium von Ventrikeltachysystolie voraus. Aus diesem Stadium heraus kann Restitution erfolgen, meist aber läßt sich auch durch Aussetzen des Chloräthyls und Einleiten von künstlicher Atmung der Übergang in Herzflimmern mit tödlichem Ausgang nicht verhindern. Eine spezifische Schädigung des Reizleitungssystems scheint sich aus Versuch 45 zu ergeben, wo nach schwerer Intoxikation die Reparation über ein Stadium des Herzblocks erfolgt ist. Die Wiederherstellung der ursprünglichen Form des Elektrokardiogramms erfolgte hier rascher als die Wiederherstellung der Überleitung. Die Überleitung stellt sich in der Art wieder her, daß nach anfänglichem langsamen automatischen Schlagen der Ventrikel sukzessive immer schneller schlägt, bis er schließlich die Schlagzahl der Vorhöfe wieder erreicht hat und es kommt nach und nach zu

Versuch 45.

5. II. 1920. Meerschweinchen, 550 g Gewicht, Trachealkanüle.

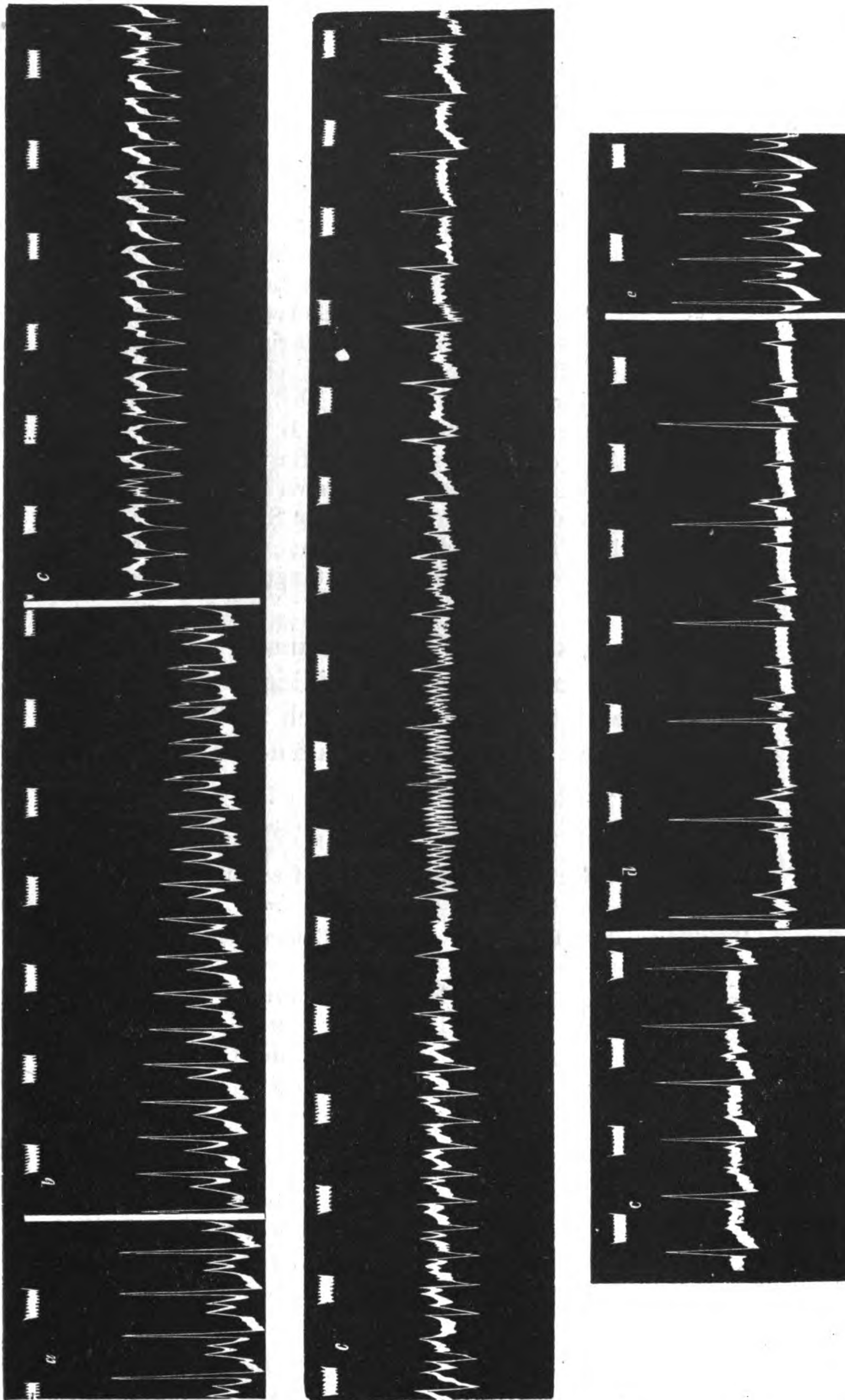
Zeit	Dosierung	Pulszahl	Narkose	Beobachtungen
3h 56′	Norm	270	—	Gut ausgeprägtes, normales Elektrokardiogramm (s. Kurve 6*a*). Gleich hinterher Chloräthyl
3h 56½′	20″ nach Chloräthyl	300	eingetreten	Übergang zu anderer Form, in Kurve 6*b* zu verfolgen, R wird kleiner, T flacher
3h 57′	50″ » »	—	tief	Die Form des Ventrikel-Elektrokardiogramms bleibt zunächst noch die gleiche, es besteht jedoch bei ganz niedrigem P Herzblock mit einer Schlagzahl der Ventrikel von 180, Vorhöfe 300. Nach weiteren 8″ Ventrikeltachysystolie von 470. Vorhof-Elektrokardiogramm nicht mehr zu erkennen. Die Form des Elektrokardiogramms ändert sich jeweils nach 2—5—15 Systolen. Chloräthyl wird abgesetzt. Unmittelbar hinterher besteht noch eine Tachysystolie im Rhythmus von etwa 400 (s. Kurve 6*c*), man sieht (Ende der Kurve 6*c*) nach und nach die ursprüngliche Form des Elektrokardiogramms wieder zum Vorschein kommen, dabei besteht aber noch Herzblock
3h 57½′	½′ » »	v = 130 a = 250	schläft noch	Herzblock bei normaler Form von Vorhof- und Ventrikel-Elektrokardiogramm
3h 58′	1′ » »	v = 105 a = 260	reagiert	Wie zuvor (s. Kurve 6*d*)
3h 58½′	1½′ » »	v = 90 a = 290	—	Wie zuvor

Zeit	Dosierung	Pulszahl	Narkose	Beobachtungen
3^{h} 59′	2′ nach Chloräthyl	v = 100 a = 220	wach, atmet gut	Wie zuvor, T etwas niedriger
3^{h} 59½′	2½′ » »	v = 160 a = 246	—	Wie zuvor, T wieder etwas höher
4^{h} 00′	3′ » »	264	—	Überleitung wieder vorhanden, T + P fallen übereinander
4^{h} 01′	4′ » »	230	—	Form normal (s. Kurve 6*e*)
4^{h} 10′	13′ » »	254	—	» »
4^{h} 34′	31′ » »	244	—	Normal, gleich darnach wieder Chloräthylinhalation, die dauernd fortgesetzt wird
4^{h} 34′	15″ » »	300	vorhanden	Form wie am Ende von Kurve 6*c*
4^{h} 34′	30″ » »	176	tief	Form wie bei Kurve 6*e* Mitte; Herzblock
4^{h} 35′	1′ » »	—	—	Ventrikeltachysystolie mit aufwärts gerichteter Spitze in wechselndem Rhythmus bis zu 460 und Übergang in irreparables Kammerflimmern 1)

einem »Einrangieren«, zu gleichmäßiger Schlagfolge von Vorhöfen und Ventrikel. In fast allen Einzelheiten stimmt die Wirkung des Chloräthyls auf das Herz soweit sie sich aus dem Elektrokardiogramm feststellen läßt, mit der des Chloroform überein; zu schwerer Schädigung scheint aber bereits eine viel kleinere Dosis erforderlich wie bei diesem. Die große Gefahr bei längerdauernder Chloräthylnarkose liegt in dem Auftreten von Kammerflimmern und es ist nach unseren Versuchen außerordentlich wahrscheinlich, daß die Fälle von plötzlichem Herztod, wie sie Kulenkampff (8) beschreibt, solche durch Herzkammerflimmern sind; auch Kulenkampffs klinische Darstellungen stimmen vollkommen mit der Beschreibung überein wie sie Hering (9) vom Sekundenherztod durch Kammerflimmern gibt.

Vergleicht man die Einwirkungsstärke des Athers auf die elektrischen Vorgänge am Herzen mit der des Chloräthyls, so tritt die viel größere Beeinflußbarkeit durch das letztere Agens hervor, und

1) Kurven von Kammerflimmern sind bereits so häufig veröffentlicht, daß ich glaube, davon Abstand nehmen zu können. Irgend eine Differenz gegenüber dem auf andere Weise zu erzielenden Herzkammerflimmern ist nicht vorhanden.



Kurve 6. Chloräthylnarkose. a = normal; b = nach 20″ Inhalation; c = nach Aussetzen der Inhalation, die 50″ gedauert hat; d = 1′ später; e = 4′ später. Die drei Teile der Kurve 6c schließen sich im Original unmittelbar aneinander an.

man kann unsere Beobachtungen als einen Beleg für Gottliebs Feststellung einer erhöhten Wirksamkeit von Halogen-Substitutionsprodukten ansehen. Nicht ganz so liegen die Verhältnisse bei einem Vergleich zwischen Tetra- und Trichlormethan:

Tetrachlormethan.

Die narkotische Wirkung und zu gleicher Zeit die Einwirkung des CCl_4 auf das Herz von Fröschen und Kaninchen hat v. Ley (10) studiert. Er fand bei Fröschen nach Inhalation, besonders aber nach subkutaner Injektion von CCl_4 Abnahme der Pulszahl, es werden die Herzkontraktionen weniger energisch, man sieht schließlich keine deutlichen Herzkontraktionen mehr, es kommt zum Herzstillstand, das Herz reagiert nicht mehr auf elektrische Reize, während alle andern Muskeln noch reagieren. Beim Kaninchen auf subkutane Injektion keine Reaktion, bei Inhalation von CCl_4 Dämpfen sah v. Ley Absinken des Blutdruckes z. B. von 100—36 mm, die pulsatorischen Schwankungen hören ganz auf. Bei künstlicher Atmung Erholung. Die Wirkung ist keine zentrale, denn auch das isolierte Froschherz kommt bei Berührung von CCl_4 sehr rasch zum Stillstand. Er nennt die Herzkontraktionen beim Frosch nach Einwirkung von CCl_4 träge und schwach. Es mußte interessieren, diese Beobachtungen elektrokardiographisch zu analysieren.

In bezug auf die narkotische Wirkung kann ich v. Leys Angaben nur bestätigen, die dahin gehen, daß bei Beginn der Inhalation zunächst kurze Krämpfe eintreten, die Tiere nach 2—3 Minuten CCl_4 in tiefe Narkose versinken. Über das Verhalten der Pulsfrequenz geben die nachfolgenden Tabellen Aufschluß.

Versuch 22.

10. XII. 1919. Meerschweinchen, 551 g Gewicht, ♀.

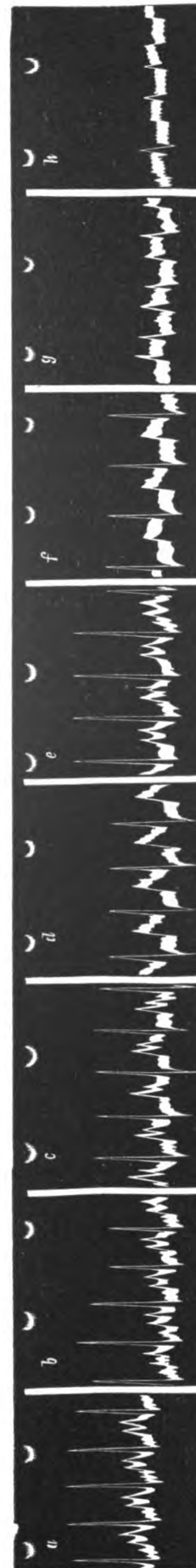
Zeit	Medikation	Pulszahl	Beobachtungen
$6^h\ 25'$	gleich danach CCl_4	304	Normal (s. Kurve 7 *a*)
$6^h\ 31'$	6′ nach Inhalation	288	Beginn der Veränderungen, Strecke S—T liegt tiefer, T steigt steiler an (s. Kurve 7 *b*)
$6^h\ 35'$	10′ » »	276	Veränderung stärker (s. Kurve 7 *c*)
$6^h\ 37'$	12′ » » danach Absetzen	264	—
$6^h\ 37^1/_2'$	$^1/_2$′ nach Aussetzen	255	Deutliche Veränderung, bestehend in neuer S-Zacke, tiefliegender Strecke S—T, T spitz ansteigend (s. Kurve 7 *d*)
$6^h\ 47'$	10′ » »	260	Elektrokardiogramm wieder normal (s. Kurve 7 *e*)

Von 6 Uhr 47 Minuten an wird der Versuch in ähnlicher Weise mehrmals wiederholt, Inhalation reichlich 6 Minuten, Rückgang der

Pulszahl von 260—240, Veränderung in der Form des Elektrokardiogramms wieder entsprechend. Zwischendurch wurde eine etwa $^1/_2$ Minute dauernde paroxysmale Tachykardie mit heterotypem Elektrokardiogramm und einer Schlagzahl von 354 beobachtet. Nachdem das Tier $4^1/_2$ Minuten Luft geatmet hatte, war die Pulszahl wieder 260. Die Form des Elektrokardiogramms ist wiederum nahezu normal, (s. Kurve 7*h*), und von da an bekommt das Tier bis zum Tode CCl_4 zu atmen. Dabei ergeben sich folgende Verhältnisse.

Zeit	Medikation	Puls-zahl	Beobachtungen
7h 02′	Norm	240	Elektrokardiogramm nahezu normal (s. Kurve 7 *e*)
7h 03′	1′ Inhalation	244	—
7h 05′	3′ »	236	—
7h 06′	4′ »	228	Beginn der Veränderung
7h 07′	5′ »	240	—
7h 08′	6′ »	220	Sehr deutliche Veränderung
7h 09′	7′ »	220	Hochgradige Veränderung (s. Kurve 7*f*)
7h 10′	8′ »	218	—
7h 11′	9′ »	216	—
7h 12′	10′ »	210	s. Kurve 7*g*
7h 13′	11′ »	220	Langsames Verschwinden aller Zacken (s. Kurve 7*h*)

Ein weiterer Versuch (21), bei dem die Anordnung genau die gleiche war, jedoch nach vorheriger Durchschneidung beider Vagi, hat durchaus analoge Verhältnisse ergeben. Auch hier zeigte es sich, daß die Zahl der Pulse nach einer Inhalation von 13 Minuten von 330 auf 245 zurückging, das Elektrokardiogramm nahm dabei eine Form an wie in Kurve 7*d*, nach Aussetzen der Inhalation vollkommene Restitution des Elektrokardiogramms,



Kurve 7. *a* = normal; *b* = nach 6′, *c* = nach 10′ Inhalation von CCl_4; *d* = $^1/_2$′ nach Aussetzen der 12′ langen Inhalation; *e* = desgleichen nach 10′ = normal für den nächsten Versuch erneuter Inhalation: *f* = 7′, *g* = 9′, *h* = 11′ Inhalation.

Pulszahl überschritt aber nicht mehr 255. Erneute 13 Minuten dauernde Inhalation führte wieder zunächst zu der charakteristischen Veränderung im Elektrokardiogramm, dann unter Kleinerwerden aller Ausschläge zum allmählichen Verlöschen aller elektrischen Erscheinungen am Herzen.

In dem Stadium also, in welchem v. Ley ein Schwächerwerden der Herzkontraktion und sehr starkes Absinken des Blutdrucks beobachtet hat, sahen wir eine Veränderung des Elektrokardiogramms, welche sich kund tut in einem Tieferrücken der auf die S-Zacke, folgenden horizontalen Strecke und schroffes Ansteigen zu einer spitzen T-Zacke, dabei wird R deutlich niedriger. Aus diesem Stadium heraus ist vollständige Restitution des Elektrokardiogramms möglich. Läßt man das Mittel noch länger einwirken, so werden nach und nach alle Zacken kleiner und schließlich erlöscht das Elektrokardiogramm vollständig, wobei die Zahl der Herzkontraktionen nicht mehr weiter sinkt. Es ist also für den Tetrachlorkohlenstoff eine charakteristische und nach Aussetzen des Mittels reversible Beeinflussung der Form des Elektrokardiogramms festzustellen. Bis zum Eintritt der Formveränderung ist eine Inhalationsdauer erforderlich, die größer ist wie für das dem CCl_4 in seiner chemischen Zusammensetzung so nahestehende Chloroform; CCl_4 scheint für das Herz bei weitem nicht so gefährlich wie Chloroform (vgl. unten).

Chloralhydrat.

Die Beobachtung der elektrischen Erscheinungen bei der Vergiftung mit Chloralhydrat versprach besonders interessante Ergebnisse aus dem Grunde, weil seine Einwirkung auf das Herz, namentlich auf das Froschherz Gegenstand wiederholter Untersuchungen gewesen ist und durch den Vergleich mit den dabei gemachten Beobachtungen Anhaltspunkte für die Theorie des Elektrokardiogramms geben konnte.

Von einer eingehenden Wiedergabe der Literatur glaube ich Abstand nehmen zu können, — es findet sich eine solche bei Nobel (11) — und erwähne nur das für unsere Betrachtungen ausschlaggebende. Harnack und Witkowski (12) sahen am Froschherzen in situ bei Anwendung größerer Dosen des dem Chloral in seiner Wirkung auf das Herz sehr nahestehenden Jodal zunächst eine rasch vorübergehende Frequenzsteigerung, danach ein Geringerwerden der systolischen Kontraktion des Ventrikels, weiterhin a) es können die Zahlen der Ventrikelkontraktionen geringer werden, während die Vorhöfe noch regelmäßig weiterschlagen oder b) »es treten kurzdauernde diastolische Stillstände des Ventrikels ein, die dann wieder mit einer Anzahl regelmäßiger Kontraktionen periodisch abwechseln«. Schließlich kommt es zu diastolischem Stillstand des Ventrikels, später auch

der Vorhöfe. Die Autoren bringen den Nachweis, daß der Herzmuskel seine Tätigkeit deswegen eingestellt, weil ihm kein genügender Reiz mehr zugeht und zwar nicht etwa deshalb, weil der Einfluß der Hemmungsnerven ein abnorm großer ist, sondern aus dem Grunde, weil seine normale Reizquelle versiegt ist.

»Die nervösen Apparate, von denen aus der Muskel seine Reize empfängt, sind unerregbar geworden«, diese Apparate sind oberhalb der Atrio-Ventrikulargrenze, im Sinus und in den Vorhöfen gelegen. Böhm (13) sah ebenso wie Harnack und Witkowski bei seinen Versuchen, auf das durch Chloral vergiftete Froschherz mit Kampfer einzuwirken, Perioden langsamer mit solchen von normaler Ventrikelfrequenz abwechseln; er kommt zu dem Resultat, daß die Verlangsamung des Froschherzens durch Chloralhydrat auf einer Schädigung der Reizerzeugung, der Stillstand auf ihrem Erlöschen beruht. Die Kontraktilität bleibt bei vorgeschrittener Vergiftung eine gute, Leitungsvermögen und Anspruchsfähigkeit (auf mechanische Reize bei Harnack und Witkowsky, auf elektrische bei Böhm) sind erhalten; die Verlangsamung des Froschherzens durch Chloralhydrat beruht auf einer Schädigung der Reizerzeugung, der Stillstand auf ihrem Erlöschen. Rhode (14) konnte dann weiter zeigen, daß dem chloralvergifteten Herzmuskel die Fähigkeit der rhythmischen Erregung auf Dauerreiz und die Eigenschaft der refraktären Periode verloren geht, während Reizbarkeit, Erregungsleitung und Kontraktilität erhalten sind. Loewi (15) nimmt an, daß die Chloralvergiftung eine Schwächung der Reizerzeugung nicht nur derart mit sich bringt, daß Reize seltener ausgelöst werden, sondern er erschließt aus der sich summierenden Wirkung von Chloral und Vagusreizung auch eine geringere Intensität der gebildeten Reize unter der Chloralwirkung. Nobels (11) Versuche mit Chloralhydrat sind nicht mit tödlichen Dosen angestellt, sie befassen sich mit der Wirkung der Herznerven auf das chloralisierte Herz und ergeben, daß eine Steigerung der Erregbarkeit der tertiären Zentren durch Chloralhydrat sich nicht nachweisen läßt. Extrasystolen, Kammerautomatie oder Arhythmie ist weder nach Reizung der Accelerantes, noch in Kombination mit Vagusreizung aufgetreten.

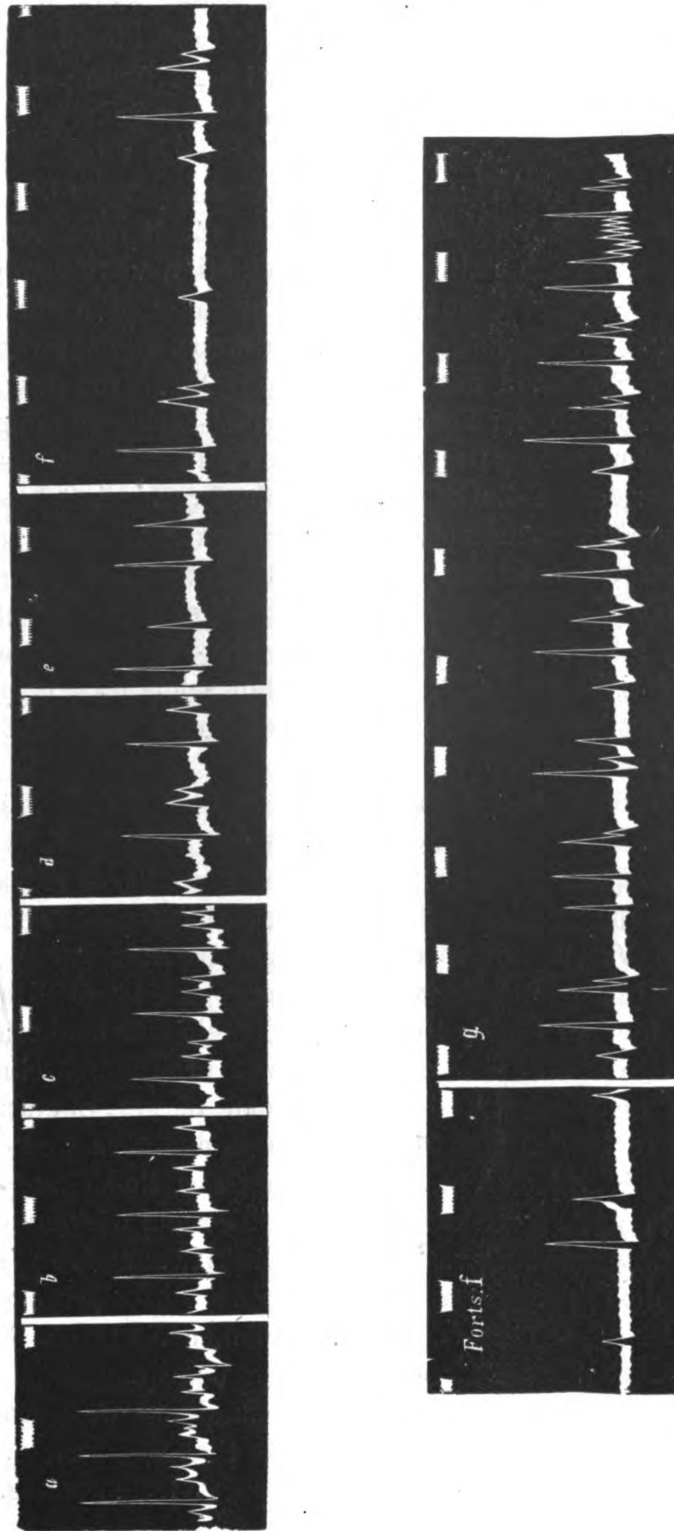
Unsere Versuche zeigten folgendes: Gibt man einem großen Meerschweinchen von 400—600 g 1—1$^1/_2$ g Chloralhydrat in 10 %iger, wässeriger Lösung in den Magen, so tritt nach 10—20 Minuten tiefe Narkose ein. Die Atmung wird nach und nach langsamer und nach 30—60 Minuten setzt die Atmung aus. Pulsverlangsamung geht mit der Verlangsamung der Respiration in verschieden gleichmäßigem Tempo Hand in Hand. Es kann zu Herzstillständen schon vor Aussetzen der Atmung kommen, aber auch das umgekehrte Verhalten kommt vor. Um etwaige Komplikationen der Wirkung von Erstickung mit der des Chloralhydrats zu vermeiden, habe ich immer künstliche Atmung eingeleitet, sobald die Zahl der Atemzüge auf 6 in der Minute sank, und die künstliche Atmung bis zum Herztod fortgesetzt. Ein typisches Beispiel soll wieder im Auszug hier wiedergegeben werden.

Versuch 16.

27. XI. 1919. Meerschweinchen, 660 g Gewicht, Trachealkanüle, Ösophaguskanüle, beide Vagi durchschnitten.

Zeit	Dosis	Puls	Beobachtungen
4^h 39′	—	296	Gut ausgeprägtes Elektrokardiogramm; normale Überleitungszeit (s. Kurve 8*a*)
4^h 41′	1,25 g Chloralhydrat	—	—
4^h 47′	6′ nach Chloralhydrat	270	Elektrokardiogramm unverändert, Atmung langsamer
4^h 52′	11′ » »	222	Ebenso
5^h 08′	27′ » »	204	Überleitungszeit etwas größer, Elektrokardiogramm unverändert
5^h 20′	39′ » »	204	—
5^h 41′	60′ » »	180	Weitere Verlängerung der Überleitungszeit (s. Kurve 8*b*)
5^h 54′	73′ » »	140	Überleitungszeit noch etwas länger

In den folgenden 35 Minuten kamen nun Pulsstillstände im Wechsel mit mehr oder minder rascher, regelmäßiger Herzaktion zur Beobachtung, die ganz in der Art verliefen, wie Harnack und Witkowski sie für das Froschherz beschrieben haben. Die Analyse der Elektrokardiogramme ergibt sehr zahlreiche Einzelheiten, von denen hier nur die hauptsächlichsten wiedergegeben werden sollen. Harnacks und Witkowskis »diastolische Herzstillstände« erweisen sich als Zeiten totalen Herzblocks mit mehr oder minder raschem automatischen Schlagen der Ventrikel. Die Zeiten koordinierter Herzaktion sind charakterisiert durch hochgradige Verlängerung der Überleitungszeit. Wenn man im einzelnen die Zeiten der Koordination und ebenso die des Herzblocks jeweils untereinander vergleicht, so ergibt sich folgendes: 1. Die Zeitdauer der Überleitung wird mit der Dauer der Vergiftung eine immer längere. Sie läßt sich gradweise sehr gut verfolgen. 6 Uhr = 80 Minuten nach Vergiftung bei 180 Pulsen, eine Überleitungszeit, die etwa das Doppelte der 20 Minuten früher in Kurve *b* vorhandenen beträgt (Kurve 8*c*). 6 Uhr 13 Minuten = 96 Minuten, Puls 134, weitere Verlangsamung (Kurve 8*d*). Die Form des Elektrokardiogramms bleibt dabei im ganzen ziemlich unverändert, nur wird die Strecke R—T gleichfalls länger. 6 Uhr 22 Minuten = 102 Minuten, wurde in diesem Versuch zum letztenmal Überleitung festgestellt. Sie ist wiederum noch weiter verzögert, Pulszahl 102, T und P fallen hier zusammen (Kurve 8*e*). Die Verlängerung der Überleitungszeit ist nur zu vergleichen mit den langen Überleitungszeiten wie sie Hering (21) und Kahn (22) bei Vagusreizung gesehen haben.



Kurve 8. Chloralhydrat. Verlängerung der Überleitungszeit. a = normal; $b = 60'$, $c = 80'$, $d = 96'$, $e = 102'$ nach Einverleibung; f = Herzblock $93'$ nach Vergiftung; g = Übergang über Ausfall jeder zweiten Ventrikelsystole zu koordiniertem Schlagen.

Die Zeiten vollkommener Dissoziation treten ohne erkennbare Regel zwischen die Zeiten erschwerter Überleitung hinein, auf. Ihre Dauer beträgt manchmal nur Sekunden, oft 1—2 Minuten. Es kommt zum Herzblock entweder in der Art, daß zunächst jede zweite Ventrikelsystole ausfällt, oder aber der Herzblock setzt unvermittelt ein. Es kann während des Herzblocks zu einer Verlangsamung der Schlagzahl der Vorhöfe bis zu 80 herab kommen, meist aber bleibt sein Rhythmus gegenüber den Zeiten der Koordination unverändert. Die Schlagzahl der Ventrikel kann sehr stark absinken, bis auf 15 herunter; einmal und zwar gleich während der ersten Periode vom Herzblock wurde ein Stillstand des Ventrikels in Dauer von fast 12 Sekunden beobachtet. In der Form des Ventrikel-Elektrokardiogramms während der Zeiten automatischen Schlagens fällt auf, daß bisweilen, aber nicht immer, die T-Zacke etwas erhöht ist (Kurve 8*f* = 93 Minuten) nach Vergiftung heterotype Ventrikelschläge kamen nur ein einziges Mal zur Beobachtung. Die Regel ist die, daß bis auf das Höherwerden der T-Zacke, das sich in mäßigen Grenzen hält, bis zum Tode keine wesentliche Veränderung im Elektrokardiogramm eintritt. Der Herztod erfolgt in der Art, daß schließlich beim Block Vorhof- und Ventrikel-Elektrokardiogramme immer seltener werden und schließlich ausbleiben.

Die Wiederherstellung assoziierten Schlagens der Vorhöfe und Ventrikel kommt in der Art zustande, daß die Schlagzahl der automatisch schlagenden Ventrikel immer rascher wird, bis sie schließlich die der Vorhöfe erreicht. Es kommt zu einem Einrangieren der Schlagfolge von Vorhof und Ventrikel, wobei im Anfang des öfteren wieder ein Stadium der Halbierung zu beobachten ist (s. Kurve 8*g*). Man kann die hier an einem Beispiel niedergelegten Beobachtungen in gleicher Weise sowohl bei erhaltenen wie nach Durchschneidung der Nervi vagi machen. Zusammen mit den in der Literatur vorhandenen Beobachtungen sind die Ergebnisse dahin zu deuten, daß man das Chloralhydrat als ein spezifisch auf das Reizleitungssystem im Sinne einer langsam fortschreitenden Erschwerung wirkendes Mittel aufzufassen hat. Die Erschwerung der Reizbildung (Rhode) setzt erst kurz vor dem Tode in stärkerem Grade ein. Hervorzuheben ist, daß das Erhaltenbleiben der ursprünglichen Form des Elektrokardiogramms auch im Stadium schwerster Vergiftung und in den Zeiten des Herzblocks in Parallele steht zu der von Böhme und Rhode festgestellten Unveränderlichkeit der Eigenschaften der Reizbarkeit, Erregungsleitung und Kontraktilität des Herzmuskels.

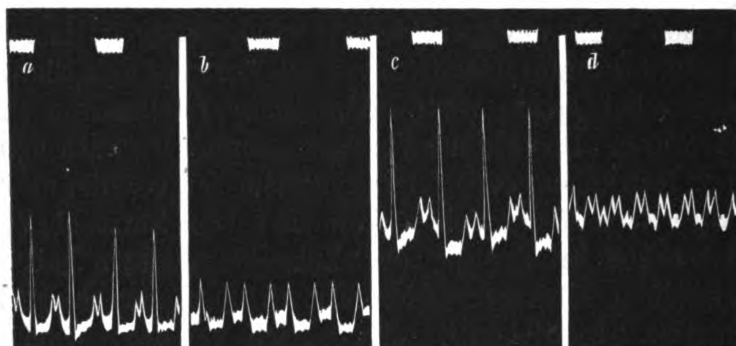
Chloroform.

Die Herzwirkung des Chloroforms ist ausgiebig untersucht (s. Literatur bei Nobel 11, Socin 16, Hering 17) und es liegen ausgedehnte Beobachtungen über die Chloroformwirkung mit dem Saitengalvanometer vor (G. Levy 18, Nobel 11, Hecht und Nobel 19, Nobel und Rothberger (20). Die Erfahrungen dieser Autoren kann ich nach meinen — nach dieser Richtung hin nicht sehr zahlreichen — Versuchen nur bestätigen. Man sieht beim Meerschweinchen sehr leicht Arhytmien in Form von Überleitungsstörungen bis zum Herzblock zustande kommen, die nach Aussetzen der Inhalation sehr rasch wieder verschwinden. Auch passagere Störungen kommen ganz in der gleichen Art vor wie wir sie beim Chloralhydrat beschrieben haben, ebenso geht das Einrangieren in gleicher Weise vor sich. Beim Meerschweinchen ist die Gefahr des Herzflimmerns sehr groß, es kann schon nach wenigen Atemzügen eintreten, ist immer durch Überdosierung hervorzurufen. G. Levy sah kurz vor dem Eintreten des Herzflimmerns bei Katzen ventrikuläre Tachysystolien von wechselnd heterotyper Form. Das gleiche Verhalten konnte ich auch beim Meerschweinchen feststellen. Jedoch ist bei diesem Versuchstier die Neigung zu heterotoper Reizbildung nicht so groß wie bei der Katze, ein Verhalten, auf das ich schon bei der Benzolwirkung hingewiesen habe.

Ein Stadium schwerer Chloroformwirkung, das bisher in der Literatur nicht beschrieben ist, konnte ich bei zwei Versuchen beobachten, es dokumentiert sich hauptsächlich in einer Verkleinerung der R-Zacke bei rhythmischer Schlagfolge ohne hochgradigere Veränderung der Pulszahl. In Versuch 37 konnte ich es leicht zweimal hintereinander hervorrufen. Es geht dem Stadium der Überleitungsstörungen voraus. Als Beispiel gebe ich Kurve 9*a* und *b*. Bei *a* hatte das Tier seit $1^1/_2$ Minuten Chloroform geatmet, die Pulszahl war etwas herabgegangen (von 290—264), die Form des Elektrokardiogramms hatte sich bis dahin noch nicht verändert. $1^1/_2$ Minuten später war eine Form des Elektrokardiogramms aufgetreten, wie sie Kurve 9*b* zeigt und wie sie auch beim Chloräthyl (vgl. Kurve 6*b*) zu finden ist. R ist hier bedeutend niederer, die Strecke P-R verlängert, so daß T und P aufeinanderfallen. Chloroform wurde nun ausgesetzt, und 3 Minuten später hatte sich die ursprüngliche Form des Elektrokardiogramms mit einer Schlagzahl von 250 wieder hergestellt. Im höchsten Grade ausgesprochen war die gleiche Beobachtung im Versuch 36. Hier hatte das Tier etwa 2 Minuten lang Chloroform geatmet. Plötzlich setzt eine ventrikuläre Tachykardie von 470 regelmäßigen Schlägen ein, die man als eine nomotype bezeichnen muß, jedoch fehlt R

fast vollständig (Kurve 9*d* und vgl. mit Kurve 9*c* = Norm bei einer Schlagzahl von 210). Die Tachysystolie ging dann unmittelbar in Kammerflimmern über. Die beschriebene hochgradige Verkleinerung der R-Zacke kann man beobachten bei erhaltenen wie nach Durchschneidung der Vagi.

Zu Überleitungsstörungen kann es sowohl dann kommen, wenn die Form des Ventrikel-Elektrokardiogramms noch normal ist, wie auch nach Eintritt der beschriebenen Veränderungen. Da meine Chloroformmedikation nicht exakt dosiert war, so kann ich nicht mit Bestimmtheit ein Urteil darüber abgeben, ob der Eintritt von Formveränderungen, bzw. Überleitungsstörungen, bzw. Kombination beider Veränderungen abhängig ist von der Menge des inhalierten Chloroforms, möchte jedoch bemerken, daß ich einmal eine Gruppe von Überleitungsstörungen sah, nachdem sich nach Weglassen des Chloro-



Kurve 9. Chloroformwirkung. *a* = normal; *b* = Kleinerwerden der Zacke R; *c* = normal; *d* = nomotype Tachysystolie mit Verschwinden der R-Zacke.

forms die Form des Elektrokardiogramms schon wieder restituiert hatte. Es scheint mir dies eine Bestätigung der von Hecht und Nobel geäußerten Ansicht zu sein, daß man eine spezifische Chloroformwirkung auf das Reizleitungssystem anzunehmen berechtigt ist.

Alkohol.

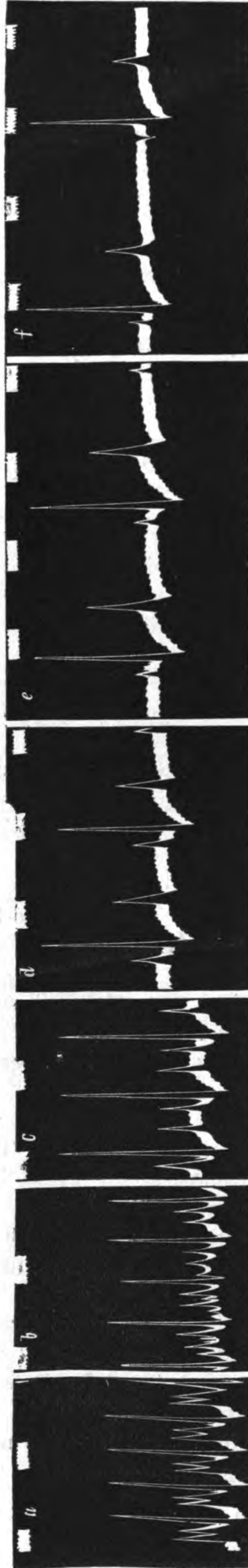
Will man Versuchstieren die zur tödlichen Vergiftung notwendige Menge Alkohol in einer einzigen Dosis beibringen, so muß man wegen der Verätzung der Magenschleimhaut vorsichtig sein, die bei konzentriertem Alkohol leicht auftritt. 30—35 % igen Alkohol kann man immerhin geben; er wird in genügend rascher Zeit resorbiert. Einem Kaninchen (Versuch 7) gab ich 150 ccm, Meerschweinchen 20—30 ccm per os bzw. durch die Ösophaguskanüle. Eine tiefe Narkose tritt dann schon nach 10—15 Minuten ein. — Ein Versuch Meerschweinchen durch Inhalation von Alkohol zu betäuben, bzw. eine Herzwirkung durch Alkoholdämpfe zu erzeugen, ist mißlungen. Weder wenn man

aus einem Reagensglas den Alkohol atmen läßt, noch durch künstliche Respiration von mit Alkohol geschwängerter Luft, läßt sich eine Narkose erzielen und das Elektrokardiogramm bleibt nach Zahl und Form vollkommen unverändert. Nach Einverleibung des Alkohols in den Magen vergingen bei Kaninchen (Versuch 7) 45 Minuten, bei einem Meerschweinchen (Versuch 33) 235 Minuten, bei einem andern (Versuch 44) 483 Minuten bis zum Tode. Das Verhalten von Herzfrequenz und Elektrokardiogrammform ist wieder ein absolut regelmäßiges. Ich gebe als Beispiel einen Auszug aus dem Versuchsprotokoll 34.

Versuch 34.

10. I. 1920. Meerschweinchen, 650 g Gewicht, Ösophaguskanüle, Elektrodenlage wie immer.

Zeit	Dosis	Pulszahl	Beobachtungen
1^h 07′	—	306	Gut ausgeprägtes Elektrokardiogramm (s. Kurve 10*a*)
	25 ccm C_2H_5OH	—	9′ nach Applikation Narkose
2^h 12′	65′ nach Applikation	270	T niedriger geworden (s. Kurve 10*b*)
4^h 07′	180′ » »	202	Ebenso
4^h 37′	210′ » »	184	T wieder etwas höher (s. Kurve 10*c*)
5^h 30′	264′ » »	156	T wächst weiter
6^h 00′	294′ » »	140	» » »
6^h 30′	324′ » »	128	» » »
7^h 07′	361′ » »	110	» » »
7^h 36′	390′ » »	92	» » » (s. Kurve 10*d*)
7^h 55′	409′ » »	86	» » »
8^h 07′	421′ » »	80	—
8^h 15′	429′ » »	68	P kleiner geworden, T sehr groß (s. Kurve 10*e*)
8^h 22′	436′ » »	67	P negativ, T etwas kleiner
8^h 28′	442′ » »	54	Ebenso
8^h 35′	449′ » »	56	P positiv
8^h 42′	456′ » »	58	P wechselnd + und —, T kleiner (s. Kurve 10*f*)
8^h 50′	469′ » »	66	P positiv
8^h 59′	473′ » »	52	P negativ, T klein, wechselt mit Formen, wo P positiv und T noch groß ist
9^h 03′	477′ » »	—	P negativ, T klein (s. Kurve 10*g*)
9^h 04′	478′ » »	66	P positiv, T groß
9^h 08′	482′ » »	—	Nur nach jedem 2. Vorhofschlag ein Ventrikelschlag
9^h 09′	483′ » »	—	Herzblock (s. Kurve 10*h*), kurz danach Atemstillstand





Kurve 10. Alkoholvergiftung. a = **normal; nach der Einverleibung:** $b = 65'$, $c = 210'$, $d = 390'$, $e = 429'$, $f = 456'$, $g = 477'$, $h = 483'$ = **vor dem Tode.**

Die Veränderungen im Elektrokardiogramm beziehen sich in diesem, wie auch in den übrigen Alkoholvergiftungsversuchen wesentlich auf die T-Zacke. Sie wird nach anfänglicher Erniedrigung sehr hoch und spitz, kann R überragen. In einem Versuch am Kaninchen wurde außerdem R niedriger, S größer. Die Überleitung bleibt zunächst auch bei sehr hochgradiger Verlangsamung der Schlagzahl (Versuch 33 von 294 auf 45, Versuch 34 von 306 auf 52, Versuch 32 von 395 auf 88, Versuch 7 von 252 auf 132) erhalten, und erst kurz vor dem Aufhören der Atmung setzt Kammersystolenausfall und danach Herzblock ein. Vagusdurchschneidung (Versuch 33) hat keinerlei Veränderungen im Ablauf der elektrischen Erscheinungen am Herzen im Gefolge. Das Absterben des Herzens erfolgt in der Art, daß die Schlagzahl der Vorhöfe wie die der automatisch schlagenden Ventrikel eine immer geringere wird. Etwa 2 Minuten nach Aussetzen der Atmung wird das Ventrikel-Elektrokardiogramm heterotyp für weitere 2—3 Minuten; die Herzschläge werden dann immer seltener bis zum schließlichen Stillstand.

Zusammenfassung.

Überblickt man die hier niedergelegten Versuchsresultate, so ergibt sich, daß für eine ganze Reihe von Substanzen sich eine Einwirkung auf das elektrische Geschehen am Herzen feststellen läßt (Salizylsaures Natrium, Benzol, Tetrachlormethan, Chloräthyl, Chloroform, Äther, Alkohol). Sie ist nachzuweisen durch eine für das betreffende Gift spezifische Formveränderung des Elektrokardiogramms, die bei Aussetzen der Giftwirkung wieder rückgängig gemacht werden kann. Die Parallele zwischen Einsetzen und Verschwinden der elektrographischen Erscheinungen mit den sonstigen Vergiftungserscheinungen ist eine sehr große. Es ist zu erwarten, daß auch bei klinischen Fällen die charakteristischen Formveränderungen diagnostisch sich verwerten lassen. Die Reihe der in Betracht kommenden Substanzen ist mit den bereits untersuchten bei weitem noch nicht erschöpft und die Möglichkeit erscheint gegeben, daß die chemische Konstitution für die spezifische Veränderung jeweils bedingend ist. Es gibt demgegenüber aber auch tödliche Vergiftungen, bei denen sich das Elektrokardiogramm in seiner Form bis zum Tode oder bis ganz kurze Zeit vor dem Verschwinden elektrischer Erscheinungen am Herzen überhaupt nicht verändert.

Es wäre naheliegend, die Veränderungen in der Form des Elektrokardiogramm in Beziehung zu bringen zu Veränderungen am Herzmuskel, die in ihrer Natur genau durchforscht sind, etwa in der Art wie es beim Chloralhydrat durch Böhm (13), Rohde (14), Löwi (15)

geschehen ist. Hier weiß man, daß Reizbarkeit, Erregungsleitung und Kontraktilität unverändert bleiben, und auch die Grundform des Elektrokardiogramms ändert sich nicht. Stünden die Veränderungen der Grundeigenschaften des Herzmuskels z. B. unter Salizyl- oder Benzolwirkung fest, so wäre die Möglichkeit eine Parallele zu den oben beschriebenen Veränderungen des Elektrokardiogramms zu ziehen, vielleicht gegeben.

Es wird in der Literatur immer wieder davor gewarnt, die Zackenhöhe in Beziehung zu bringen zur Kontraktionsstärke des Herzmuskels oder seiner einzelnen Teile; und seitdem man bei Stillstand des Herzens in der Muskarinvergiftung (Trendelenburg 23, H. Straub 21, A. Hoffmann 24, Klewitz 25 u. a.) Fortbestehen des Elektrokardiogramms in seiner normalen Form und Größe festgestellt hat, und wo ferner Seemann (26) beim Herzstillstand nach der ersten Stanniusligatur noch eine Reihe von normalen Elektrokardiogrammen gesehen hat, erscheint auch die Annahme eines unmittelbaren Zusammenhangs zwischen den elektrischen Erscheinungen und der Kontraktion des Herzens nicht mehr möglich. Auch in unseren Versuchen kann von einem Hand in Hand gehen beider Erscheinungen nicht die Rede sein (vgl. z. B. das enorme Ansteigen aller Zacken bei Salizylvergiftung beim Nachlassen der Herzkraft und umgekehrt das Kleinerwerden und Erlöschen der Zacken bei der Benzolvergiftung).

Auch für die Hypothese, nach der das Kammer-Elektrokardiogramm oder wenigstens ein Teil des Kammer-Elektrokardiogramms ein Ausdruck für die Erregung des Herzmuskels darstellen soll, läßt sich ein positiver Anhaltspunkt aus unseren Untersuchungen nicht gewinnen. Namentlich das Verhalten der R-Zacke, die ja ganz speziell von manchen Autoren als Ausdruck der Erregung angesehen wird, ist bei unseren Versuchen unter der Giftwirkung ein so wechselndes, vom Höherwerden bis zum Verschwinden in völliger Unabhängigkeit z. B. von der Pulszahl und dem Blutdruck, scheint mir dagegen zu sprechen. Am besten lassen sich die Ergebnisse unserer Untersuchungen mit der Annahme vereinigen, daß man im Elektrokardiogramm den Ausdruck von Stoffwechselvorgängen im Herzen zu sehen hat (s. insbesondere H. Straub 2, Eiger 27). Stoffwechselvorgänge können natürlich in der verschiedenartigsten Weise durch Giftwirkungen beeinflußt werden, und dementsprechend kann sich dann auch die Form des Elektrokardiogramms verändern.

Wie sich nun schon über die Natur der elektrischen Erscheinungen, die zu der für das Einzelindividuum charakteristischen Form des Elektrokardiogramms führen, etwas Bestimmtes nicht aussagen läßt,

so kann man bis jetzt natürlich noch viel weniger aus den Formveränderungen des Elektrokardiogramms auf greifbare spezifische Änderungen dieser Vorgänge Rückschlüsse ziehen. Um hier weiter zu kommen, wäre ein Studium der elektrischen Vorgänge unter der Einwirkung von Giften an isolierten Skelettmuskeln erforderlich, wie es bisher noch nicht vorliegt. Auch die Untersuchungen über die Einwirkungsweise weiterer Substanzen wie der bisher besprochenen, kann uns noch weiter führen, und ich hoffe, die Resultate solcher Untersuchungen späterhin vorlegen zu können.

Literatur.

1. Schott, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 107. — 2. H. Straub, Zeitschr. f. Biol. Bd. 53. — 3. Rothberger und Winterberg, Pflügers Arch. Bd. 132. — 4. Gottlieb in Meyer-Gottlieb, Exper. Pharmakologie, Berlin-Wien 1913. — 5. H. Köhler, Zentralbl. f. d. mediz. Wissensch. 1876. — 6. Lewin, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 48. — 7. Rambousek, Zeitschr. d. Zentralstelle f. Volkswohlfahrt 1910. — 8. Kulenkampff, Beitr. z. klin. Chir. Bd. 73. — 9. Hering, Der Sekundentod, Leipzig, Springer 1917. — 10. v. Ley, Inaugural-Dissertation Straßburg 1889. — 11. Nobel, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 9. — 12. E. Harnack und L. Witkowski, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1879, Bd. 11. — 13. A. Böhm, Ebenda 1905, Bd. 52. — 14. E. Rohde, Ebenda 1906, Bd. 54. — 15. Löwi, Ebenda Bd. 70. — 16. Socin, Pflügers Arch. 1915, Bd. 160. — 17. Hering, Münch. med. Wochenschr. 1916, H. 15. — 18. Levy und Th. Lewis, Heart Bd. 3, Hft. 4 u. 5. — 19. Hecht und Nobel, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 1. — 20. E. Nobel und C. J. Rothberger, Ebenda Bd. 3. — 21. H. E. Hering, Pflügers Archiv Bd. 127. — 22. R. H. Kahn, Ebenda Bd. 129. — 23. Trendelenburg, Ebenda Bd. 144. — 24. A. Hoffmann, Ebenda Bd. 133. — 25. Klewitz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 67. — 26. Seemann, Ebenda Bd. 57. — 27. Eiger, Pflügers Arch. Bd. 151.

XVIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.
(Direktor: Geh. Rat **Heffter.**)

Über die Bedeutung der Calcium- und Kaliumionen bei Giftwirkungen am Herzen.

I. Mitteilung.

Von

Dr. med. **S. G. Zondek,**
Assistent am Institut.

(Mit 6 Kurven im Text.)

Das Studium der physikalischen Chemie und Kolloidchemie hat in den letzten Jahrzehnten dazu beigetragen, auch den anorganischen Bestandteilen des tierischen Organismus, die bislang zugunsten der organischen Bestandteile etwas stiefmütterlich behandelt waren, eine erhöhte Aufmerksamkeit zu widmen. Es konnte nachgewiesen werden, daß viele biologische Vorgänge nur möglich sind, wenn die in Frage kommenden tierischen bzw. pflanzlichen Zellen und Gewebe von einer Flüssigkeit umspült werden, die eine konstante Kombination von verschiedenen anorganischen Salzen bzw. ihrer Ionen aufweist. Ich erinnere z. B. an die bekannten Löbschen Untersuchungen über die Bedeutung der Salze für die Entwicklung der Funduluseier, für die Kontraktion am quergestreiften Froschmuskel (Löb, Overton), und schließlich für die normale Herzfunktion (Ringer). Letztere wird uns hier am meisten interessieren; von einer genaueren Erläuterung kann ich jedoch absehen, da hierüber schon sehr exakte Untersuchungen vorliegen — in letzterer Zeit besonders die von Boehm[1]).

Es erschien mir nun von Interesse, zu untersuchen, welche Bedeutung den anorganischen Salzen bzw. ihren Ionen bei Giftwirkungen zukommt, die im weiteren Sinne ja auch zu biologischen Vorgängen

---

1) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 75, S. 230.

gerechnet werden können. Die Untersuchungen erfolgten am isolierten Froschherzen, das an der Straubschen Kanüle arbeitete. Die Beobachtungen erstreckten sich auf die Wechselwirkung von Calcium- und Kaliumionen einerseits und verschiedenen Giften andererseits, von denen ich zunächst einige näher behandeln will. Die Ca- und K-Ionen habe ich deshalb gewählt, weil sie — wie bekannt — auch bei der normalen Herzfunktion eine ausschlaggebende und zwar entgegengesetzte Rolle spielen. Als Nährlösung für das Herz diente die Ringersche Lösung[1]). Die Flüssigkeitsmenge, mit der die Herzkanüle gefüllt war, betrug bei allen Untersuchungen $^1/_2$ ccm. Die Untersuchungen wurden in den Monaten Januar bis März und zwar an männlichen Landfröschen vorgenommen, deren Gewicht im allgemeinen zwischen 30 und 40 g schwankte.

I. Chloralhydrat.

Das der Ringerschen Nährflüssigkeit zugesetzte Chloralhydrat ruft bekanntlich am Herzen einen diastolischen Stillstand des Ventrikels hervor, dem nur allmählich der der Vorhöfe folgt. Je nach der Konzentration der Giftlösung erfolgt der Stillstand schnell oder langsam. Bei Beginn der Giftwirkung steigen zunächst die Fußpunkte der Kurven, dann nehmen die Amplituden ab, und bald tritt der Stillstand mit vollkommener Ventrikelschlaffheit ein. Mit Sicherheit trat die Giftwirkung bei einer Konzentration von 1 : 200 ein, der Stillstand durchschnittlich nach etwa 1 Minute; bei schwächeren Konzentrationen etwas langsamer; bei einer Verdünnung von 1 : 500 trat die Giftwirkung im allgemeinen, wenn überhaupt, erst spät (etwa nach 10—15 Minuten) ein. Das Zustandekommen des Herzstillstandes wird im allgemeinen (Harnack und Wittkowski[2]) u. a.) mit einer Lähmung der reizerzeugenden Herzganglien und einer allmählich eintretenden Herzmuskellähmung erklärt. Ist letztere erfolgt — und das tritt ebenfalls ziemlich rasch ein — so bleibt eine Reizung des Muskels selbst wirkungslos.

Meine Fragestellung lautete nun folgendermaßen: läßt sich diese Herzwirkung durch Ca- bzw. K-Ionen beeinflussen?

Das Chloralhydrat gehört zu den Giften, deren Wirkung reversibel ist; der Herzstillstand läßt sich durch Auswaschen mit Ringer wieder aufheben; im allgemeinen jedoch erst nach etwa 3—5 Minuten und mehrmaliger Erneuerung der Ringerschen Lösung. Die auftretenden

---

1) Auf 1000 Aqu. dest. 6,0 NaCl, 0,1 $NaHCO_3$, 0,1 $CaCl_2$, 0,075 KCl.

2) Harnack und Wittkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 11, S. 51.

Herzkontraktionen sind zunächst nur sehr schwach, um erst ganz allmählich die alte Höhe zu erreichen; wählt man während der Auswaschungsperiode statt reiner Ringerlösung eine solche, deren Gehalt an Ca erhöht ist und zwar beispielsweise anstatt 0,1 $CaCl_2$: 1000, 0,6 $CaCl_2$: 1000, so treten meist sofort nach Applikation dieser Lösung Herzkontraktionen auf. Es ist aber nicht empfehlenswert, diese Lösung gleich bei der ersten Auswaschung zu gebrauchen, aus Gründen, auf die ich später noch zurückkommen werde. Die Herzkontraktionen, die man beim Auswaschen mit der genannten Lösung erhält, sind ziemlich kräftig, entsprechend der tonisierenden Wirkung des Calciums; allmählich kommt es auch zu Rhythmusstörungen, die ebenfalls zu den bekannten Calciumstörungen beim Herzen gehören. Setzt man zu der erwähnten Lösung auch noch KCl (allerdings nur in geringen Mengen etwa 0,2 : 1000) hinzu, so gelingt es, die Ca-Störungen zu mildern, ohne die Ca-Wirkung selbst wesentlich zu beeinträchtigen. Tauscht man die Ca-reiche Ringerlösung, die zu einer frühzeitigen Aufhebung des Herzstillstandes geführt hat, mit einer gewöhnlichen Ringerlösung aus, so tritt, falls im Innern des Herzmuskels noch genügend Chloralhydrat zurückgeblieben ist, der Stillstand von neuem auf (Kurve 1).

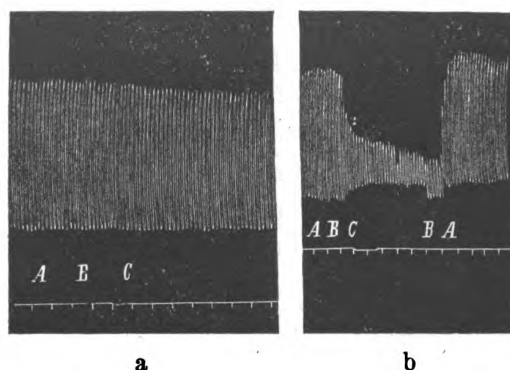


Kurve 1. *A* = Chloralhydrat in Ringer 1 : 200. *B* = Entfernung der Lösung aus dem Herzen. *C* = Normal-Ringer. *D* = Ringer mit 0,7 $CaCl_2$: 1000.

Da gelegentlich wider Erwarten auch bei Auswaschen mit reiner Ringerlösung der Herzstillstand relativ schnell aufgehoben wird, so will ich diese Versuche als nicht unbedingt beweiskräftig ansehen.

Die Tatsache, daß die Ca-Ionen die durch Chloralhydrat verursachte Herzmuskellähmung unter gewissen Umständen günstig beeinflussen können, ließ die Annahme zu, daß umgekehrt die K-Ionen als Antagonisten der Ca-Ionen die Giftwirkung noch fördern und unterstützen müßten. Bekanntlich kann man auch am normalen Herzen durch eine stärkere Vermehrung des K-Gehaltes der Ringerschen Lösung (0,8—1,0 KCl : 1000) einen sofortigen diastolischen Herz-

stillstand erzeugen, der auf einer Lähmung des Muskels beruht und durch normale Ringerlösung sich wieder momentan beseitigen läßt. Ernährt man ein Herz einige Zeit lang z. B. 10 Minuten mit einer Ringerlösung, deren K-Gehalt 0,475 KCl : 1000 beträgt, so treten am normalen Herzen selbst bei wiederholter Erneuerung dieser Lösung außer einer ganz geringen Abnahme der Hubhöhen keine sichtbaren Störungen der Herzfunktion ein. Vergiftet man aber jetzt das Herz mit Chloralhydrat, so tritt der Erfolg innerhalb kurzer Zeit schon bei einer Giftkonzentration ein, die ungefähr nur halb so stark wie die sonst wirksame Konzentration ist, also Konzentrationen von 1 : 500 und darüber bis etwa 1 : 1000. Chloralhydratlösungen von dieser Stärke führen am normalen Herzen, wenn überhaupt, dann



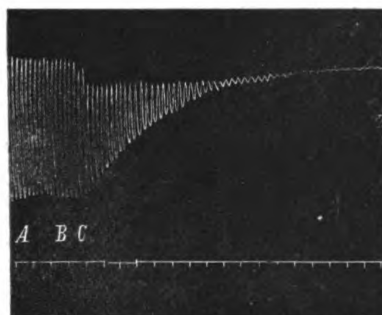
Kurve 2a. Normales Herz. Kurve 2b. Herz, das zuvor schon mit Chloralhydrat vergiftet war. A = Ringer. B = Entfernung der Lösung aus dem Herzen. C = Ringer mit 0,54 KCl : 1000.

erst sehr spät, zu einer sichtbaren Wirkung. Bei gleichzeitiger Zufuhr von Chloralhydrat und Kalium tritt also eine summierende Giftwirkung ein. — Da eine einmalige Kaliumzufuhr — ich komme später noch darauf zurück — durch das Herz schnell ausgeglichen wird, ist es nötig, das Herz schon vor der Chloralhydratvergiftung einige Minuten lang mit der kaliumreichen Ringerlösung zu ernähren und durch wiederholte Erneuerung der Lösung — ungefähr 3—4 mal — für eine annähernd konstante Kaliumkonzentration zu sorgen. Die Herztätigkeit leidet darunter, wie schon oben gesagt, in kaum nennenswerter Weise. Die gegenseitige und zwar gleichsinnige Beeinflussung des Chloralhydrats und Kaliums hat sich noch auf eine andere Weise nachweisen lassen. Vergiftet man ein Herz mit Chloralhydrat und wäscht es mit Ringer aus, bis eine annähernd regelrechte Herzfunktion wieder hergestellt ist und fügt jetzt Kaliummengen hinzu, die am

normalen Herzen noch keine wesentliche Störung der Herzarbeit hervorrufen, so fällt die Amplitude außerordentlich stark ab. Bei Austausch gegen gewöhnliche Ringerlösung erholt sich das Herz sofort wieder (Kurve 2a und b).

Zu erklären ist diese Beobachtung wohl folgendermaßen. Trotz Auswaschen mit Ringer bleiben im Herzmuskel doch noch kleine Mengen von Chloralhydrat zurück, die allein nicht wirksam sind, die Kaliumwirkung dagegen durch Summation verstärken.

Die Tatsache, daß die Kalium-Ionen die Chloralhydratwirkung verstärken, veranlaßte mich, zu untersuchen, ob nicht andererseits die Ca-Ionen die Chloralhydratwirkung abschwächen. Zu diesem Zwecke wurde das Herz eine Zeitlang etwa 5 Minuten mit einer Ringerlösung ernährt, deren Ca-Gehalt von 0,1 auf 0,4—0,5 : 1000 erhöht war. Da die Calciumwirkung relativ schnell vorübergeht, muß die Nährflüssigkeit öfter gewechselt werden. Auf die kalziumreiche Nährlösung reagierte das Herz meist nur mit einer geringen Tonussteigerung. Bei Austausch dieser Nährflüssigkeit gegen eine Chloralhydrat enthaltende Ringerlösung mit ebenfalls erhöhtem Calciumgehalt, zeigte sich folgendes: **anstatt eines diastolischen Stillstandes trat ziemlich rasch ein systolischer Stillstand auf.** Meist kam es zu einer ausgesprochenen Kontraktur, die irreversibel war. Die verwandten Calciummengen allein führen innerhalb dieser kurzen Zeit nie zu Stillständen (Kurve 3a). Auch bei geringerer Giftkonzentration (etwa 1 : 500) zeigte das Herz anfangs Neigung, in einen systolischen Stillstand überzugehen, vermochte aber mitunter nach abgelaufener Calciumwirkung wieder in eine diastolische Erschlaffung umzuschlagen. Gefördert bzw. beschleunigt wurde dieser Vorgang dadurch, daß vor Eintritt des systolischen Stillstandes die Giftlösung entfernt und durch kalkfreie Ringerlösung ersetzt wurde. Die Erzeugung eines systolischen Herzstillstandes durch Chloralhydrat war auch auf andere Weise als durch Erhöhung des Calciumgehaltes der Ringerlösung möglich. Es genügte, das Herz gegen Ca empfindlich zu machen. Dies kann man z. B. dadurch erreichen, daß man das Herz vor der Vergiftung calciumarm bzw. calciumfrei ernährt (Löwi). Ein so



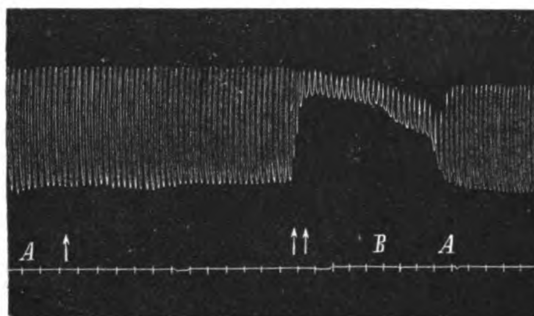
Kurve 3a. *A* = Ringer mit 0,5 $CaCl_2$: 1000. *B* = Entfernung der Lösung aus dem Herzen. *C* = Chloralhydrat 1 : 200 in Ringer mit 0,5 $CaCl_2$: 1000.

vorbehandeltes Herz reagiert bei Austausch seiner calciumfreien Nährflüssigkeit gegen eine normale Ringerlösung, die die notwendigen Chloralhydratmengen enthält, ebenfalls mit einem systolischen Stillstand; oder das Herz wird längere Zeit mit kaliumfreier Ringerlösung ernährt, so daß das Herz unter dem Einfluß der nicht kompensierten Calciumwirkung steht. Die Nährlösung muß öfter gewechselt werden, um zu verhindern, daß das Herz aus seinem eigenen Kaliumgehalt den Kaliummangel der Nährflüssigkeit ausgleicht und so sich selbst reguliert. Wenn nun das Herz Symptome des Calciumübergewichts — Tonuszunahme, evtl. Arhythmie — zeigt und die Vergiftung mit Chloralhydrat bei sonst gleichbleibender Ernährung vorgenommen wird, so tritt ebenfalls statt des diastolischen ein systolischer Stillstand ein. Durch gleichzeitige Erhöhung des Calciumgehaltes (von 0,1 auf 0,3 : 1000) läßt sich dieser Vorgang beschleunigen.

Wie aus den geschilderten Versuchen hervorgeht, hat sich meine Annahme, durch gleichzeitige Erhöhung der Calciumzufuhr die Chloralhydratwirkung abschwächen zu können, nicht bestätigt; es hat sich vielmehr gezeigt, daß der Calciumzusatz der Giftwirkung einen anderen Ausdruck verleiht. Diese Erscheinung restlos zu erklären, ist sehr schwer, insbesondere deshalb, weil das Chloralhydrat — wie anfangs erwähnt — beim Herzen einen doppelten Angriffspunkt hat und zwar 1. an den reizerzeugenden Herzganglien und 2. am Herzmuskel. Daß das Calcium aber auf biologische Vorgänge sowohl bei den nervösen wie muskulären Herzteilen wirkt, ist nicht zweifelhaft. Wie es die Vorgänge bei nervösen Apparaten beeinflussen kann, wird sich besonders bei dem zweiten Teil der Arbeit zeigen. Einen gewissen Grad von Wahrscheinlichkeit dürfte folgende Erklärung des systolischen Stillstandes für sich beanspruchen. Aus den anfangs mitgeteilten Versuchsergebnissen war zu entnehmen, daß die Ca-Ionen die Chloralhydratwirkung — vorausgesetzt, daß ein Teil des Chloralhydrats schon ausgewaschen ist — aufheben können, sie also in gewissem Sinne Antagonisten des Chloralhydrats sind. Bedenkt man nun, daß die Ca-Ionen beim Herzen die ausgesprochenen Antagonisten der K-Ionen darstellen, — kaliumhaltige, aber calciumfreie Ringerlösung bewirkt einen diastolischen Stillstand, der durch Zufuhr von Ca sofort wieder aufgehoben wird — so wird die Annahme berechtigt sein, beim Herzen zwischen Kalium und Chloralhydrat eine toxikologische Verwandtschaft anzunehmen. Dafür sprechen auch die anderen Versuche, die ergaben, daß die K-Ionen die Chloralhydratwirkung verstärken. Der Mechanismus dieser Vorgänge ist wahr-

scheinlich kolloidchemischer Natur. (Auflockerung, Verdichtung, Veränderung der Permeabilität usw. [Hoeber[1])].)

Wie aus den Untersuchungen von Boehm[2]) hervorgeht, können am Herzen Ca-Ionen durch K-Ionen und umgekehrt bis zu gewissen Grenzen paralysiert werden; oberhalb dieser Grenzen ist ein Ausgleich jedoch nicht mehr möglich; so tritt bei mäßig erhöhter Calciumzufuhr und gleichzeitig sehr stark erhöhter Kaliumzufuhr ein systolischer Herzstillstand ein, den Boehm für nicht mehr paralysierte Ca-Wirkung ansieht; Loewi[3]) hat aber nachweisen können, daß es sich dabei um eine Kaliumkontraktur handelt. Sie tritt bei Herzen auf, deren Nährflüssigkeit einen nur mäßig erhöhten Calcium- aber sehr hohen Kaliumgehalt aufweisen. Von einer Calciumkontraktur unterscheidet sie sich nach Loewi durch ihr Verhalten im Leerzustande des Herzens (Kurve 3b).



Kurve 3 b. A = Ringer. ↑ = Hinzufügung von 1/4 mg $CaCl_2$. ↑↑ = Hinzufügung von 1 mg KCl. B = Entfernung der Lösung aus dem Herzen.

Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet, wird die Tatsache, daß das Chloralhydrat — toxikologisch dem Kalium verwandt — beim calciumreich ernährten bzw. besonders calciumempfindlich gemachten Herzen einen systolischen Stillstand hervorrufen kann, verständlicher. Aus demselben Grunde ist es, wie anfangs erwähnt, nicht angängig, ein Herz, das nach Chloralhydratvergiftung im diastolischen Stillstand verharrt, sofort mit einer calciumreichen Ringerlösung auszuwaschen, da dies auch zu einer Schrumpfung der Herzmuskulatur führen kann. Es bleibt die Möglichkeit jedoch noch offen, daß die Ca-Ionen die Wirkung des Chloralhydrats auf die nervösen Herzapparate derart beeinflussen können, daß die abnorme Reaktion zustande kommt. Oder die Reizwirkung des Chloralhydrats, die sich in normalen Fällen bei Beginn der Giftwirkung in der Tonuszunahme kundtut, könnte durch Calcium eine Verstärkung erfahren. Es ist bei der Kompliziertheit der Chloralhydratwirkung daher sehr schwer, diese Erscheinungen einheitlich zu deuten.

1) Hoeber, Pflügers Archiv f. Physiol. 1917, Bd. 166, S. 531.
2) a. a. O.
3) Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 83, S. 366.

Soviel läßt sich aus den Untersuchungen aber schließen: **Gegenüber dem Herzmuskel besteht zwischen Chloralhydrat und den Kaliumionen eine toxikologische Verwandtschaft.**

1. Sie führen beide zu einer reversiblen diastolischen Erschlaffung des Herzmuskels,
2. ihre Wirkung summiert sich,
3. unter geeigneten Bedingungen können sie durch Calciumionen antagonistisch beeinflußt werden.

II. Muskarin.

Die folgenden Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Muskarin, das am Herzen ebenfalls einen diastolischen Stillstand hervorruft. Die Vorgänge am Herzen, die zu diesem Stillstande führen, sind jedoch ganz anderer Natur, als bei der Chloralhydratvergiftung. Während bei letzterer die diastolische Erschlaffung eine Folge der Lähmung der Herzganglien und des Herzmuskels ist, ist sie bei der Muskarinvergiftung bekanntlich in erster Linie als Ausdruck einer Vagusreizung aufzufassen; ob auch Muskelschädigungen durch Muskarin verursacht werden, ist bisher noch nicht entschieden; sie sind aber sicherlich nur sehr gering und spielen bei unseren Untersuchungen kaum eine Rolle. Da auch chemisch zwischen dem Chloralhydrat und dem Muskarin keinerlei Beziehungen bestehen, so ist die Herzwirkung beider Gifte nur rein äußerlich einander ähnlich; die Untersuchungsergebnisse werden demgemäß ganz verschieden zu beurteilen sein.

Muskarin — es handelt sich um synthetisches — ruft noch bei einer Verdünnung von 1:50000 in Ringer meist innerhalb weniger Sekunden einen diastolischen Stillstand hervor, an dem sich sowohl Vorhöfe wie Ventrikel beteiligen; auch wenn die Giftlösung nur kurze Zeit (etwa 2 Minuten) mit dem Herzen in Berührung bleibt, gelingt es sehr schwer, trotz wiederholten Auswaschens mit Ringer die Herzfunktion wiederherzustellen. Meist treten die ersten Herzkontraktionen erst nach ungefähr 20 Minuten auf. Wäscht man aber das Herz mit einer Ringerlösung aus, deren Ca-Gehalt erhöht ist (von 0,1 auf etwa 0,6:1000), so treten sofort deutliche Ventrikelkontraktionen auf; die Vorhöfe bleiben meist unbeeinflußt. Da eine einmalige Calciumzufuhr am Herzen nicht von anhaltender Wirkung ist, ist es nötig, sie öfter zu wiederholen, wenn man die Herzfunktion aufrecht erhalten will. Es können allerdings Arhythmien der verschiedensten Art auftreten (pulsus alternans, Extrasystolen usw.), die zur typischen Ca-Wirkung gehören. Bei Austausch der calciumreichen Ringer-

Kurve 4. *A* = Ringer. *B* = Entfernung der Lösung aus dem Herzen. *C* = Muskarin 1 : 50 000. *D* = Ringer mit 0,6 $CaCl_2$: 1000.

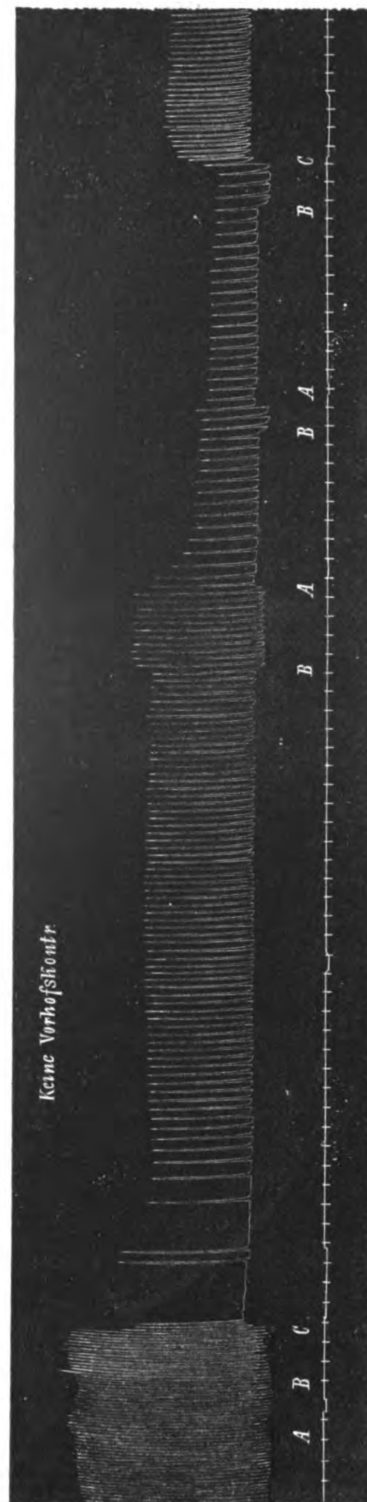
lösung gegen Normal-Ringer tritt bald wieder der diastolische Stillstand auf, vorausgesetzt, daß durch die öfter wiederholten Auswaschungen das Muskarin nicht ganz aus dem Herzen fortgeschafft ist. Bei erneuter Zufuhr von $CaCl_2$ wiederholt sich der Vorgang von neuem. Die Aufhebung des Herzstillstandes gleich bei Austausch der Giftlösung gegen eine calciumreiche Ringerlösung gelingt nur selten; meist ist es nötig, vor der Calciumzufuhr das Herz erst einige Male mit Normal-Ringer auszuwaschen; darauf wird noch später verwiesen werden (Kurve 4).

Es muß an dieser Stelle hervorgehoben werden, daß die Aufhebung des Muskarin- wie Chloralhydrat-Stillstandes — wie ich feststellen konnte — anstatt mit calciumreicher Ringerlösung auch durch Serum (z. B. menschliches Serum, Kaninchen- und Froschserum) bewirkt werden kann. Loewi[1]) hat gefunden, daß bei lange durchspülten und so erschöpften Herzen Zusatz von Serum bzw. seiner alkoholätherlöslichen Stoffe die Herzarbeit wieder hebt und zur Norm zurückführt. Bei frischen, normal arbeitenden Herzen hat das Serum keine Wirkung. Diese Beobachtung kann ich in jeder Beziehung bestätigen. Loewi glaubt, daß infolge der langdauernden Herzdurchspülung organische Stoffe aus dem Herzen entfernt werden, ohne die die normale Empfindlichkeit des Herzens gegen Calcium nicht gewährleistet ist; durch Zufuhr von Serum wird die Calciumempfindlichkeit wiederhergestellt.

1) Loewi, Pflügers Archiv f. Physiol. 1918, Bd. 170, S. 677.

Diese Vermutung hat viel für sich. Man kann nämlich — wie ich durch mehrere Versuche feststellen konnte — bei einem durch allzu häufige Auswaschung erschöpften Herzen, das im Stillstand verharrt, durch erhöhte Calciumzufuhr dasselbe wie durch Serum erreichen. Das erschöpfte Herz, dessen Calciumempfindlichkeit herabgesetzt ist, braucht also zu seiner normalen Funktion mehr Calcium als das frische Herz. Bei den durch Giftwirkungen geschädigten Herzen scheinen — wie aus dem Gesagten hervorgeht — die Beziehungen zwischen Serum und erhöhter Calciumzufuhr ähnliche zu sein, wie die bei durch Spülung erschöpften Herzen.

Die nächsten Versuche gingen von der Frage aus, wie die Muskarinwirkung ausfällt, wenn man gleichzeitig mit der Giftzufuhr auch den Calciumgehalt der Ringerlösung erhöht; es zeigte sich dabei folgendes: während sonst die Muskarinzufuhr bei der Konzentration von 1 : 50 000 sehr rasch, und zwar fast immer während der 1. Minute zu einem absoluten Herzstillstand führte, zeigte sich bei gleichzeitiger Erhöhung des Calciumgehaltes (von 0,1 auf etwa 0,5 $CaCl_2$: 1000) eine Verzögerung der Wirkung. Der Herzstillstand trat später als sonst auf, meist erst einige Minuten nach der Vergiftung. Durch erneute Calciumzufuhr konnte die Verzögerung noch begünstigt werden. Allerdings war vom Moment der Vergiftung bis zum Eintritt des absoluten Stillstandes die Herztätigkeit abnorm; sie zeigte ein deutlich negativ inotropes wie chrono-



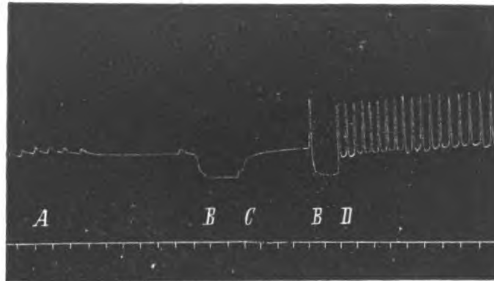
Kurve 5. *A* = Ringer. *B* = Entfernung der Lösung aus dem Herzen. *C* = Muskarin 1 : 50 000 in Ringer mit 0,5 $CaCl_2$: 1000.

tropes Gepräge. Die Ventrikelkontraktionen waren noch ziemlich kräftig. Die Vorhöfe dagegen standen rasch nach der Vergiftung still (Kurve 5).

Tauschte man aber, während noch deutliche Ventrikelkontraktionen bestanden, die calciumreiche Muskarinlösung gegen normale Ringerlösung aus, so trat fast momentan ein absoluter Stillstand auf, oder — wie an der Kurve sichtbar — die Herzkontraktionen nahmen zum mindesten an Intensität und Frequenz stark ab. Dies liegt daran, daß die Ca-Wirkung durch Auswaschen mit Ringer sofort wieder beseitigt wird, während dies für die Muskarinvergiftung nicht gilt. Gelegentlich kann man auch bei Muskarinherzen, deren Nährflüssigkeit keinen veränderten Gehalt an Elektrolyten aufweist, nach der Vergiftung einige Zeit lang, allerdings nie so lange wie bei dem calciumreich ernährten Herzen, in gewissen Zeitabständen sehr schwache Ventrikelkontraktionen auftreten sehen, die ebenfalls verschwinden, wenn die Giftlösung entfernt und durch Ringer ersetzt wird. Ich führe dies darauf zurück, daß, das Muskarin, dessen Hauptwirkung zweifellos in der Vagusreizung besteht, auch noch schwach erregend auf andere Herzelemente wirkt, z. B. auf im Herzmuskel gelegene Ganglien oder den Muskel selbst. Diese Reize sind sicherlich nur sehr schwach und werden unter dem Einfluß der bestehenden starken Vagusreizung bald unwirksam. Auch scheint das Muskarin von den Herzelementen, auf die es abgesehen vom Vagus noch wirkt, nur ganz locker gebunden zu sein; dies geht daraus hervor, daß bei Entfernung der Giftlösung und Ersatz durch Ringer etwa noch vorhandene schwache Ventrikelkontraktionen sofort verschwinden. Vergiftet man das Herz, das im diastolischen Stillstand verharrt, nach einiger Zeit von neuem mit Muskarin, so kann man mitunter einige ganz schwache Ventrikelkontraktionen wahrnehmen, die meist bald wieder einem absoluten Stillstand Platz machen. Anders aber, wenn man bei der erneuten Vergiftung mit Muskarin, gleichzeitig auch den Ca-Gehalt der Ringerlösung erhöht. Der Ventrikel, der infolge der ersten Vergiftung sich noch im diastolischen Stillstand befindet, macht jetzt ziemlich kräftige Kontraktionen, die längere Zeit anhalten und erst verschwinden, wenn die calciumreiche Giftlösung durch Ringer ersetzt wird (Kurve 6). Das Calcium allein vermag so unmittelbar nach einer Muskarinvergiftung — wie schon früher erwähnt — den Herzstillstand nicht aufzuheben, wahrscheinlich deshalb, weil die Hemmung von seiten des Vagus noch zu groß ist. Ganz einwandfrei konnte dies noch in folgender Weise dargestellt werden. Fügte man zu der Ringerlösung zuerst einen Tropfen einer $^1/_2$ %igen $CaCl_2$-Lösung hinzu, so war eine Wir-

kung nicht zu erzielen; ließ man unmittelbar darauf einige Tropfen Muskarin (Konzentration 1 : 10000) in die Herzkanüle zufließen, so traten die Herzkontraktionen in der vorhin beschriebenen Form auf. Selbst die Frequenz kann unter dem Einfluß der Ca-Muskarinlösung zunehmen.

Diese unter gewissen Bedingungen auftretende Muskarinwirkung erscheint zweifellos paradox; anstatt einer negativen macht sich eine positiv chronotrope und inotrope Wirkung geltend. Über ähnliche Beobachtungen hat vor ganz kurzer Zeit Kraus[1]) berichtet, der bei Warmblütern nach Calciumbehandlung eine paradoxe Wirkung der elektrischen Vagusreizung feststellen konnte. Identifizieren kann man elektrische und chemische Reize aber ohne weiteres nicht, zumal letztere mitunter verschiedene Organelemente gleichzeitig angreifen



Kurve 6. A = Ringer mit Muskarin 1 : 50 000. B = Entfernung der Lösung. C = Ringer. D = Ringer mit 0,6 $CaCl_2$: 1000 und Muskarin 1 : 50 000.

können. Über die Beeinflussung vervöser Erregbarkeit durch Calcium liegen auch noch einige andere Untersuchungen vor. Chiari und Fröhlich[2]) haben eine Veränderung der Vaguserregbarkeit feststellen können, die nur bei einzelnen Organen nachweisbar und auch verschieden war, je nachdem es sich um eine chemische oder elektrische Reizung handelte. O. Loewi[3]) konnte nachweisen, daß geringgradige Ca-Entziehung die Erregbarkeit des Vagus für elektrische Reizung steigert, hochgradige Entziehung den Vagus lähmt. Den Muskarinstillstand konnte er aber auch ohne Calcium erhalten. Dies beleuchtet auch in deutlicher Weise das verschiedenartige Verhalten bei elektrischer und chemischer Reizung. — Die Beeinflussung des Muskarinherzens durch K-Ionen habe ich nicht so genau untersucht; soviel

1) Kraus, Deut. med. Wochenschr. 1920, Nr. 8, S. 201.

2) Chiari und Fröhlich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66, S. 110. Ebenda 1911, Bd. 64, S. 214.

3) O. Loewi, Ebenda 1912, Bd. 70, S. 343.

kann jedoch gesagt werden, daß die Muskarinwirkung (also der Herzstillstand) durch K keineswegs gehemmt wird.

Welche Bedeutung den Ca-Ionen bei der Nervenfunktion zukommt, läßt sich zunächst noch nicht mit Sicherheit bestimmen. In letzterer Zeit ist versucht worden, die Veränderung der Nervenerregbarkeit durch Ca mit einer Schädigung des Kontaktes zwischen Nerv und Erfolgsorgan zu erklären. Gewiß mögen einzelne Erscheinungen darauf beruhen; es ist aber doch wahrscheinlich, daß auch die Vorgänge am Nerven selbst durch Ca beeinflußt werden. Die Tatsache, daß der Muskarinstillstand des Herzens unter gewissen Bedingungen durch Zufuhr von Ca aufgehoben werden kann, um bei Entfernung des Ca wieder aufzutreten, kann evtl. mit der erstgenannten Theorie ihre Erklärung finden. Die Theorie versagt aber, wenn man versucht, die paradoxe Muskarin- oder die von Kraus beschriebene paradoxe Vagusreizwirkung unter diesem Gesichtspunkte zu erklären. Tauscht man, um es noch einmal kurz zu wiederholen, bei einem durch Muskarin stillgestellten Herzen die Giftlösung gegen eine calciumreiche Muskarinlösung aus, so treten Herzkontraktionen, also die paradoxe Wirkung auf. Würde dies auf einer Kontaktunterbrechung des Vagus mit dem Erfolgsorgan infolge des Ca beruhen, so müßte diese paradoxe Wirkung auch durch Ca allein zu erzielen sein. Das gelingt jedoch bei unmittelbarem Austausch der Giftlösung gegen eine calciumreiche Ringerlösung nicht. Entfernt man andererseits die Giftlösung aus dem Herzen und ersetzt sie gleich wieder durch eine gewöhnliche Muskarinlösung, so kann man gelegentlich zwar einige Kontraktionen auftreten sehen, die aber eben nur angedeutet sind. Von einer Lähmung des Vagus durch die Superposition von Muskarin kann keine Rede sein, da bei Austausch gegen Ringer sofort wieder der ursprüngliche Zustand eintritt. Man wird vielmehr annehmen müssen, daß durch die Ca-Ionen das Muskarin in seiner Wirkung eine Umschaltung erfährt, in der Weise, daß einige seiner Eigenschaften, die unter normalen Bedingungen nur angedeutet sind, in verstärkter Form ihre Wirkung entfalten; ich erinnere daran, daß — wie schon früher erwähnt — das Muskarin abgesehen von seiner Vaguswirkung wahrscheinlich auch noch eine erregende Wirkung auf andere Herzelemente ausüben kann. Auch eine Änderung des Vagusmechanismus, wie ihn Kraus zur Erklärung seiner Versuche annimmt, kann bei dem Zustandekommen dieser paradoxen Wirkung zweifellos eine Rolle spielen.

Die Umschaltung von Giftwirkungen scheint nicht für das Muskarin allein zu gelten. Campbell hat nachweisen können, daß

Pituitrin an Gefäßstreifen in Ca-reicher Ringerlösung Erschlaffung, in Ca-armer Kontraktion bewirkt.

Bei den vorliegenden Untersuchungen war es mir nicht daran gelegen, die Beeinflussung der Chloralhydrat- und Muskarinwirkung durch Calcium- und Kaliumionen in allen Einzelheiten genau festzulegen, als vielmehr an Hand von zwei ganz verschiedenen Giften zu zeigen, wie ganz allgemein Giftwirkungen an Zellen durch eine quantitative Verschiebung der für das Zelleben notwendigen Elektrolytkombinationen eine Änderung in ihrer Intensität und mitunter auch in ihrer Art erfahren können. In diesem Zusammenhang sei auf die bekannten Untersuchungen von Konscheg[1]) und O. Loewi[2]) hingewiesen, die die Beziehungen zwischen Calcium- und Digitaliswirkung beleuchtet haben. Nach O. Loewi besteht die Digitaliswirkung in einer Sensibilisierung des Herzens für Calcium. Dieser Auffassung möchte ich nicht ganz zustimmen; vielmehr glaube ich, daß zwischen Digitalis bzw. Strophantin und Calcium eine ähnliche pharmakologische Verwandtschaft besteht wie zwischen Chloralhydrat und Kalium. Diese pharmakologische Verwandtschaft zwischen anorganischen Ionen, die für das Zelleben notwendig sind, und den erwähnten Giften ist dasjenige, was ich an dieser Stelle noch besonders hervorheben will. Untersuchungen anderer Gifte, die zurzeit noch nicht ganz abgeschlossen sind, werden meines Erachtens dazu beitragen, diese Frage weiter zu klären.

1) Konscheg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71, S. 251.
2) O. Loewi, Ebenda 1918, Bd. 82, S. 131. Ebenda 1918, Bd. 83, S. 366.

XIX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über den Einfluß der Digitaliskörper auf die Bildung und Fortleitung der Kontraktionswelle im Froschherzen.

Von

H. Schönleber.

(Mit 9 Kurven im Text.)

Änderungen im Entstehen und Ablauf der Kontraktionswellen im Herzen unter der Wirkung von Digitaliskörpern sind bisher noch nicht umfassend genug untersucht worden, um nicht eine neue, dieses Gebiet betreffende Reihe von Beobachtungen zu rechtfertigen.

So ist meines Wissens die Schlagfolge des Sinus unter Digitaliswirkung noch nicht registriert. Während Arhythmien in der Vorhof-Kammer-Schlagfolge häufiger analysiert sind, fehlen Messungen über die stetigen und quantitativen Änderungen der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktionswelle in der Digitalisvergiftung.

Es sind also die dromotropen Digitaliswirkungen, die im Vergleich zu den Wirkungen auf die anderen Funktionen des Herzens für die Forschung bisher zurückgetreten sind.

Wenn wir den Inhalt des Begriffs »dromotrope Wirkung« nicht zu allgemein fassen wollen, müssen wir uns einer Einteilung erinnern, welche in der Physiologie der Bewegung insbesondere in bezug auf das Herz fundamental geworden ist: ich meine die begriffliche Scheidung eines Tätigkeitsvorganges in die Reizbildung, Reizleitung und Reizbeantwortung.

Da der physiologische Reiz als solcher naturgemäß nicht zur Beobachtung kommen kann, wird auch die Reizleitung als solche durch kein Experiment veranschaulicht; es bleiben nur diejenigen materiellen Vorgänge erforschbar, in denen wir eine B e a n t w o r t u n g des physiologischen Reizes erkennen dürfen. Die Analyse der Ent-

wicklung einer Reizbeantwortung, als eines örtlichen und zeitlichen Vorgangs, führt erst indirekt auf die Ursache dieser Entwicklung, auf das Wandern des Reizortes, auf die Reizleitung. Inwieweit wir berechtigt sind, im einzelnen die Ursache ihrer Folge gleichzusetzen, ist in dieser abstrakten Fassung eine äußerst problematische Frage. In concreto aber sind wir geneigt, in dem Ablauf einer mechanischen oder elektrischen Welle eines kontraktilen Organs einen Teilvorgang der physiologischen Reizleitung vor uns zu sehen.

Wenn also im folgenden von den dromotropen Wirkungen die Rede ist, so bezieht sich dies allein auf die mechanischen Erscheinungen, auf die Verzögerung oder Beschleunigung einer über das Digitalisherz hinweglaufenden Kontraktionswelle, also allgemein auf das, was empirisch von den Leitungsvorgängen faßbar ist. Auf die Reizbildung und Reizleitung ist nur da Bezug genommen, wenn noch andere empirische Ergebnisse auf derartige Zusammenhänge hinweisen. Diese sind verhältnismäßig selten zu beobachten. Oft kann, um ein Beispiel vorwegzunehmen, eine Arhythmie der Kontraktionen des Sinus ohne Störung der Reizbildung oder Leitung zustande kommen.

Einer solchen Sinusarhythmie im engeren Sinne einen störenden Einfluß auf die gesamte Tätigkeit des Herzens zuschreiben zu wollen, hieße den Rahmen einer Betrachtungsweise wie der vorliegenden überschreiten.

Methodik.

Die Fragestellungen sind mit der Suspensionsmethode zu lösen versucht worden. Trotz ihrer Einseitigkeit, welche die Ausdeutung ihrer Ergebnisse nur für eng umschriebene Fragestellungen gestattet, scheint sie die einfachste und sicherste zu sein, um den Ablauf einer mechanischen Welle im Herzen zu registrieren[1]).

In den meisten Versuchen schrieben drei Schreibhebel gleichzeitig. Die Serres-fines waren einmal im Sinus, im Vorhof und in der Kammermitte, das andere Mal im Vorhof, in der Kammerbasis und Kammerspitze befestigt.

Das Herz blieb in situ, wurde nach Durchschneidung des Perikardbändchens kranialwärts umgeschlagen und mit seiner Spitze fixiert. Verschiebungen des registrierenden Abschnittes in der Richtung der Längsachse des Herzens mußten durch geeignete Zug-

1) Näheres über die Suspensionsmethode siehe Engelmann, Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen. 1. und 2. Abteilg. Pflügers Arch. Bd. 52, S. 357 und Bd. 56, S. 160. Ferner Tigerstedts Handbuch der physiolog. Methodik Bd. 1, 2. Teil.

wirkungen an der Herzspitze und dem Perikard der Lebervenen verhindert werden. Fixation durch Fäden, die den Herzschlauch zum Teil einschnüren mußten, waren nur für die Doppelschreibung innerhalb der Kammer notwendig. Störenden Einfluß auf den zeitlichen Ablauf der Kontraktionswelle haben diese Einschnürungen nach Angaben Engelmanns und nach eigenen Beobachtungen nicht, solange die Blutzirkulation nicht unterbunden ist, also Stauungserscheinungen auftreten.

Dagegen verlängern nach Engelmann (a. a. O.) Blutverluste die Überleitungsdauer und müssen vermieden werden. Temperaturschwankungen, welche die Überleitungsvorgänge gleichfalls beeinflussen, schienen mir genügend ausgeschaltet zu sein, wenn der Frosch 12 Stunden in Zimmertemperatur und 1 Stunde mit eröffnetem Thorax gelegen hatte, ehe die Messungen begannen. Diese dauerten durchschnittlich 1 Stunde, während welcher die Leitungszeiten nachgewiesenermaßen sich nicht ändern.

Die relativ hohe Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktionswelle innerhalb der Kammer macht exakte Messungen nicht leicht. Da die Systolen unter Digitaliswirkung im vorgeschrittenen Stadium durch ihren trägen Verlauf leicht ungenaue Fußpunkte geben, verbietet sich eine zu große Trommelgeschwindigkeit. Die durchschnittliche Höchstgeschwindigkeit betrug 25—30 mm pro Sekunde. Die linearen Verschiebungen der Fußpunkte der Basis- und Spitzenkurven sind deshalb im Interesse exakter Fußpunkte absolut sowohl als auch relativ gering ausgefallen. Immerhin sind die so registrierten Zeitdifferenzen genügend, um sie auf Bruchteile von $^1/_5$ Sekunden beziehen zu können.

Voraussetzung ist selbstredend exakte Anordnung der drei Schreibhebelspitzen in der Vertikalen untereinander, die geübt sein will. Korrekturen der Spitzenstellungen während des laufenden Versuches geschahen durch präzisionsmechanische Einstellung.

Kontrollversuche ergaben den mittleren Streuungsfehler zu $^2/_{100}$ Sekunde für 1 Stunde Dauer und maximale Trommelgeschwindigkeit. Diese Zahl enthält nicht nur den technischen Fehler, sondern auch die biologischen Schwankungen, die Zustandsänderungen des Präparates.

Versuchstiere waren Rana esculenta und Rana temporaria. Für beide Arten liegen grundsätzlich die gleichen Ergebnisse vor.

Aus der Reihe der Digitaliskörper gelangten zwei Substanzen zur Anwendung, gegen welche das Froschherz in seiner Empfindlichkeit bezüglich der Konzentration sowohl, als auch seiner Bindungs-

fähigkeit quantitativ sich verschieden verhält[1]): Das g-Strophanthin und das Gitalin Boehringer. Beide Substanzen haben für die vorliegenden Untersuchungen die gleichen Ergebnisse erzielt.

Sie wurden intravenös, in Ringerlösung verdünnt gegeben. Die Dosen entsprechen entweder den von Gottlieb ermittelten Grenzdosen[2]) oder waren entsprechend schwächer gewählt. (Genaue Angaben siehe in den unten wiedergegebenen Versuchstabellen.)

Doch ist zu bemerken, daß diese Grenzdosen für das suspendierte Herz nicht immer Grenzdosen sind; die Suspension bringt das Herz unter neue Bedingungen, welche die Unsicherheit in der Feststellung der eben noch zum systolischen Stillstand führenden Gabe noch zu steigern scheinen.

In Kontrollversuchen ist reine Ringerlösung in gleichen Mengen wie die Ringergiftlösungen der Hauptversuche gegeben worden; um zu prüfen, ob der Zuschuß an Flüssigkeit in Herz und Gefäßen durch die Injektion, allein aus mechanischen Gründen, die Größe und Geschwindigkeit der Kontraktionswelle wenn auch nur vorübergehend, etwa verändert.

Das ist nicht der Fall (siehe Versuchstabelle 5 und 6). Nur eine vorübergehende Verkürzung der Schlagperiode des Sinus kann durch die Injektion der reinen Ringerlösung hervorgerufen werden. (Siehe ebenda.)

Die inotropen Wirkungen auf den Sinus.

Positive Wirkungen der Digitaliskörper auf den Sinus des Froschherzens sind, die Pulsverlangsamung ausgenommen, bisher nicht beobachtet.

Allgemein gehaltene Angaben von W. Straub[3]) lassen auf eine große Resistenz dieses Herzteiles gegen die Digitalisvergiftung schließen. In meinen Versuchen aber haben die Formveränderungen des suspendierten Sinus gezeigt, daß dieser in mannigfacher Weise auf Digitalis ansprechen kann.

Wir bemerken zunächst eine positiv-inotrope Wirkung. Schon schwache, d. h. weit unter der Grenzdosis liegende Gaben von Gitalin

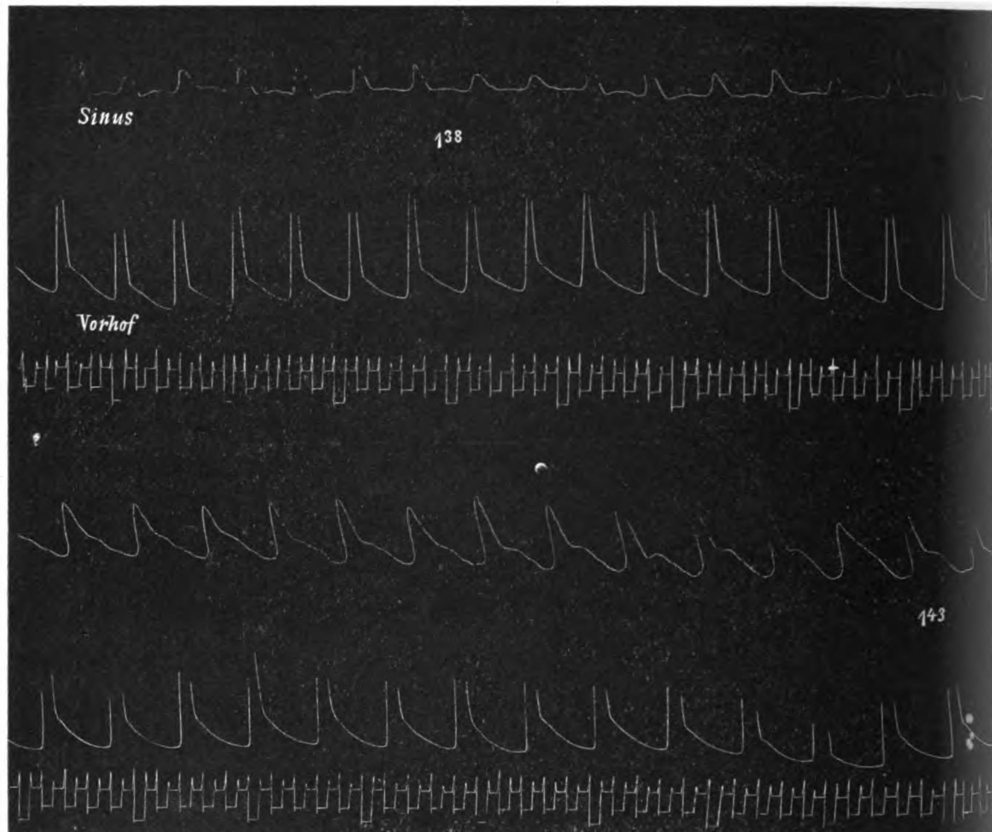
---

1) v. Weizsäcker, Einige Beobachtungen über die Verteilung sowie die arbeitssteigernde Wirkung von Herzglykosiden. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 81, S. 247.

2) R. Gottlieb, Über den Vergiftungs- und Entgiftungsvorgang bei der Digitalisvergiftung des Frosches. Ebenda 1918, Bd. 83, S. 117.

3) W. Straub, Über die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen Froschherzen. Ebenda Bd. 45, S. 346.

oder Strophanthin (genaue Angaben siehe Text zu Kurve 2), können innerhalb weniger Minuten (durchschnittlich in der 3.—4. Minute) die deutliche Zunahme der Sinussystolen herbeiführen und dies zu einem Zeitpunkt, in welchem die Vorhofsystolen noch keine Änderung ihrer Größe in einem Teil der Fälle zeigen, eine mechanische Beeinflussung von dieser Seite also ausgeschlossen ist (siehe Kurve 1 und 2). Doch ist zu beachten, daß die Schleuderung des Hebels, infolge der

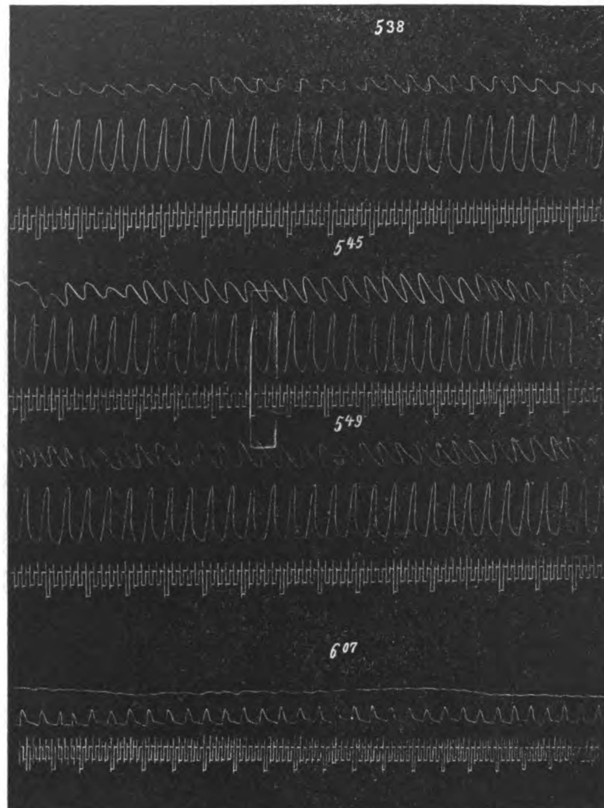


Kurve 1. Positiv-inotrope Wirkung auf den Sinus. *A* normal. *B* 3 Minuten nach Gitalin $^1/_1$ Grenzdosis.

Zunahme des Verkürzungszuwachses in der Zeiteinheit, die auch beim Sinus zu beobachten ist, eine geringe Steigerung erfährt, die Ordinate also auch aus diesem Grunde zunimmt.

Ist die Giftdosis stark genug, um in den folgenden Minuten Wirkungen auf Vorhof und Ventrikel zu veranlassen, so sinken die Sinusexkursionen wieder zur Norm und unter dieselbe hinab. Zum Stillstand des Sinus kommt es dagegen bei Dosen, die den systolischen Stillstand des Ventrikels vermeiden lassen, nicht.

Hohe Dosen dagegen, die den Ventrikel systolisch still stellen, haben noch andere bemerkenswerte Folgen: Sie bewirken die rasche Abnahme der Sinusexkursionen und den diastolischen Stillstand desselben, und zwar regelmäßig noch ehe der Ventrikel systolisch steht (siehe Kurve 2). Der Stillstand des Sinus ist erst dann angenommen worden, wenn auch mit Lupenvergrößerung keine Kontraktionen mehr nachweisbar waren.



Kurve 2. Erst positive, dann negativ-inotrope Wirkung und Stillstand des Sinus. Oben Sinus. $5^{h}\,40'$ Strophanthin intravenös 0,14 Grenzdosis. $5^{h}\,53'$ Strophanthin intravenös 0,90 Grenzdosis.

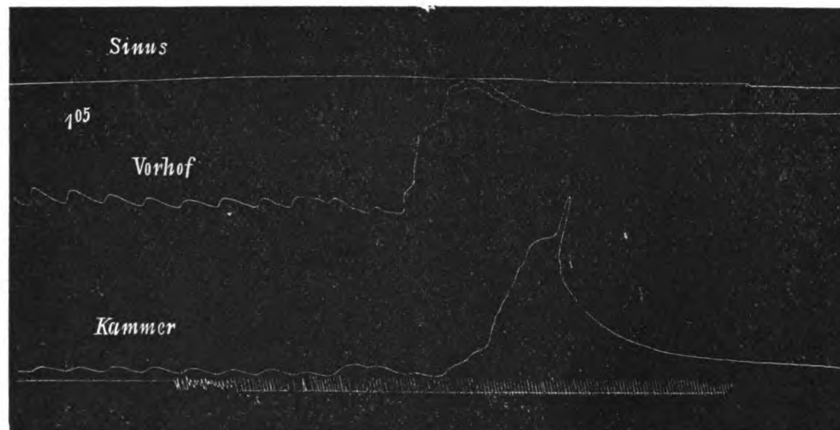
Dieser so mechanisch stillgestellte Sinus vermag trotzdem die regelmäßige Schlagfolge des Vorhofs und der Kammer zu unterhalten; die Tätigkeit des übrigen Herzens erfolgte keineswegs unabhängig vom stillstehenden Sinus; denn die erste Stanniussche Ligatur stellt, wie Kurve 3 zeigt, das ganze Herz still.

Aus diesen Tatsachen folgt, daß die Reizbildung und Reizleitung einerseits, die Kontraktion, als die mechanische Folge der Reizbeantwortung andererseits, im Sinusgebiet durch die Digitalisver-

giftung in weitgehendem Maße verschieden geschädigt werden. Während jene im Sinne einer Verzögerung ihrer Tätigkeit nur wenig gegen die Norm geändert sind, ist diese, für unsere Wahrnehmung wenigstens, erloschen.

Am Vorhof sind ähnliche Erscheinungen seit lange für die Bedingung der Wasserstarre und der Muskarinvergiftung bekannt. Irgendwelche Beweise für die Natur und die Existenzbedingungen der drei obengenannten Funktionen bringen derartige Beobachtungen freilich nicht.

Versucht man die Bedingungen dieses Sinusstillstandes unter Digitaliswirkung näher zu erforschen, so findet man folgendes:



Kurve 3. Erste Stanniusligatur bei ↓. Trotz Sinusstillstand Stannius positiv.

Der Sinus ist nur dann als der erste der drei Herzabteilungen stillzustellen, wenn er außer der Giftzufuhr zugleich einen zur Norm erhöhten Innendruck erleidet. Diese Bedingung trifft für den Sinus im unversehrten Kreislauf zu: die mangelhafte Entleerung der Vorhöfe in den systolisch verkleinerten Ventrikel bringt diese und durch Rückstauung zugleich den Sinus unter erhöhten Innendruck: der Sinus ist deutlich gebläht.

Das Gift selbst freilich ist das Entscheidende; denn erhöht man den Innendruck des unvergifteten Sinus, indem man nach Abbinden der Vorhöfe gegen den Ventrikel, reichlich Ringerlösung in die ersteren injiziert, so gelingt es nicht, trotz stärkster Aufblähung den Sinus still zu stellen. Erst Zusatz von Digitalis bewirkt dieses.

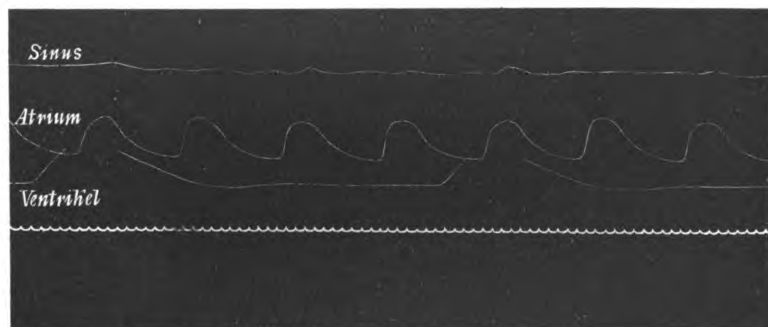
Andererseits steht der isolierte und blutleere Sinus von allen Herzabteilungen zuletzt. (Straub a. a. O.)

Sinusarhythmien.

Andere Digitaliswirkungen, welche in einem bestimmten Stadium der Vergiftung den Sinus sozusagen elektiv vor den übrigen Herzabteilungen treffen, sind die Arhythmien.

Mißt man die Sinusperioden im Laufe einer nicht zum Ventrikelstillstand führenden Digitalisvergiftung, so finden sich oft Schwankungen der Periodendauer, noch ehe Unregelmäßigkeiten des Vorhof- oder Kammerrhythmus anzutreffen sind (s. Tabelle 1 und 3).

Da bisher nur die letzteren Gegenstand der Untersuchung über den Rhythmus des Froschherzens gewesen sind, sind die Arhythmien des Sinus unentdeckt geblieben. Seit Engelmann[1]) die Fähigkeit des Froschherzens, Störungen der Reizbildung im Sinus durch eine



Kurve 4. Sinusarhythmie nach Gitalin $^1/_4$ Grenzdosis, kurz vor dem Stillstand. Kurve desselben normalen Sinus s. Kurve 6. Vorhof streng rhythmisch. Kammer im $^1/_4$-Rhythmus.

entsprechend verlängerte Überleitung nach Vorhof und Kammer zu kompensieren gezeigt hat, scheint dieses Übersehen nur selbstverständlich.

Diese Selbststeuerung des Herzens geht so weit, daß selbst schwere Unregelmäßigkeiten der motorischen Funktionen des Sinus, die man »Sinusperistaltik« nennen könnte, einem idealen Vorhofrhythmus parallel gehen (s. Kurve 4). Ein totaler Block mit Vorhofsautomatie ist nicht wahrscheinlich die Ursache derartiger Erscheinungen, da die erste Stanniussche Ligatur stets positiv ausfällt. Was wir sehen, sind allein die Schädigungen der den Reiz beantwortenden Apparate; die Reizbildung und Leitung scheinen, aus der Tätigkeit des Vorhofs zu schließen, normale zu sein.

1) Engelmann, Über den Ursprung der Herzbewegung und die physiologischen Eigenschaften der großen Herzvenen des Frosches. Pflügers Archiv Bd. 65, S. 109.

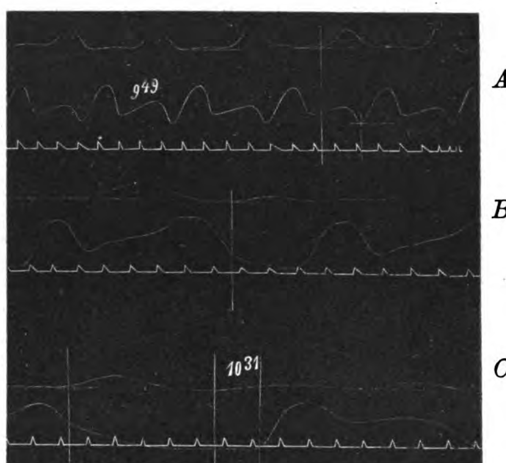
In manchen Fällen scheinen die Arhythmien des Sinus durch neue Digitalisgaben vorübergehend rückgängig gemacht werden zu können.

Störungen der Überleitung.

Neben den Arhythmien sind einige durch Digitalis hervorgerufene Störungen der Überleitung zu erwähnen. Sie sind seit Boehm mehrfach für die Vorhofkammerphase beschrieben worden, so daß ich nicht näher darauf eingehen möchte.

Die partielle Blockbildung zwischen Sinus und Vorhof ist von W. Straub (a. a. O.) für die Antiarinvergiftung erwähnt; sie ist auch von mir beobachtet.

In solchen Fällen ist das Verhältnis der Schlagfolge ein recht wechselndes. Nicht nur der $^1/_2$- sondern auch der $^2/_3$-Rhythmus kommt vor.



Kurve 5. Oben Sinus. Unten Vorhof. *A* normal. *B* alternierender Sinuspuls. *C* Sinus und Vorhof im $^1/_2$ Rhythmus (s. Tabelle 3).

Sogar innerhalb des Sinus selbst ist, wie Kurve 5 zeigt, eine Blockbildung möglich. Es hat sich hier der volle Rhythmus über einen alternierenden zum Halbrhythmus umgewandelt (s. auch Tabelle 3 die 40. und 42. Minute). Zugleich besteht ein partieller Block zum Vorhof in eigentümlicher Weise: Der Vorhof schlägt ebenfalls im $^1/_2$-Rhythmus, also in der doppelten ursprünglichen Reizperiode, aber gerade um eine Phase des ursprünglichen Rhythmus zum Sinus verschoben. Die Sinuswelle einerseits erlischt im Vorhof, andererseits entsteht nach Ablauf einer Zeitspanne, die der ursprünglichen Sinusperiode entspricht, eine Vorhofswelle anscheinend spontan, da nach Maßgabe der normalen Überleitung keine Sinuswelle als Ursache auf jene sich beziehen läßt (s. Kurve 5).

Auch hier sind Reizerzeugung und Reizbildung nicht blockiert. Was den Halbrhythmus der mechanischen Wellen in der Phasenverschiebung einer normalen Reizperiode zueinander verursacht, sind offenbar Schädigungen der inotropen Funktionen der beiden Herzabteilungen, die zu verschiedenen Zeitpunkten in Erscheinung treten. Der den Reiz beantwortende Apparat des Sinus ist erschöpft zu einer Zeit, in welcher der des Vorhofs aktionsfähig ist und umgekehrt. (Die Kammer schlug zu diesem Zeitpunkt noch kräftig im Rhythmus des Vorhofs.)

Dieser Vorgang bietet ein gutes Beispiel der tiefgreifenden Wirkung der Digitalissubstanzen vorwiegend auf die Tätigkeit der Kontraktion des Herzens im engsten Sinne, und nicht nur der Kontraktion der Kammer, sondern auch der des Sinus und Vorhofs.

Ehe ich zu den stetig verlaufenden meßbaren Änderungen im Ablauf der Kontraktionswelle des digitalisvergifteten Herzens übergehe, bringe ich noch kurz einige qualitative Erscheinungen, die an Eskulentenherzen, welche sich aus dem systolischen Stillstand erholen oder eine zweite Grenzdosis erhalten haben, zu beobachten sind. Es sind dies Rhythmusstörungen innerhalb des Ventrikels, die nach dem Typus der Rhythmusteilungen an der Vorhofkammergrenze verlaufen. Es kann die Spitze gegen die Basis oder auch umgekehrt die Basis gegen die Spitze im Halbrhythmus schlagen. Ähnliche Bilder hat Seemann[1]) am Veratrinherzen gesehen.

Mit zunehmender Vergiftung verlieren diese Blockstörungen immer mehr ihre Einheitlichkeit, die Kontraktionen verlaufen peristaltisch und regellos.

Der bunte Wechsel der Bilder zeigt, wie die Vergiftung ungleichmäßig die Kammer ergreift, ihre kontraktilen Funktionen bald hier, bald dort schädigend.

Anderungen der Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle (dazu die Tabellen im Anhang).

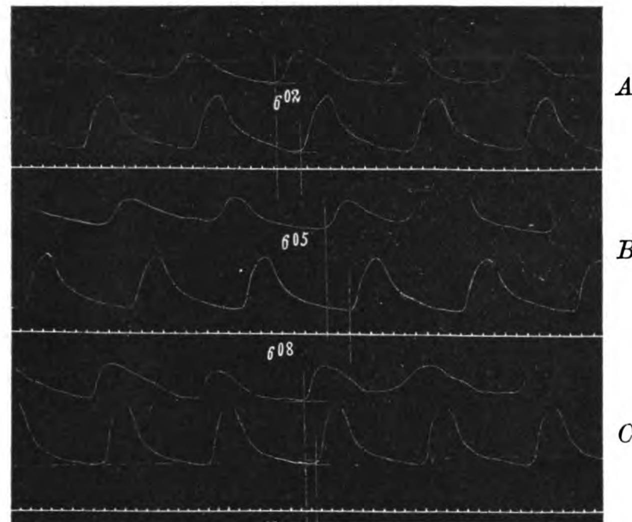
Die quantitativen Änderungen, welche die Fortpflanzungszeiten der Kontraktionswelle unter dem Einfluß der Digitaliskörper erfahren, lassen sich einteilen in solche, die an der Sinusvorhofgrenze, in solche, die an der Vorhofkammergrenze und in solche, die innerhalb der Kammer selbst auftreten (Methodik s. Einleitung).

Gemessen wurden: 1. die Zeitdifferenz vom Beginn der Sinussystole bis zum Beginn der Vorhofsystole (Ss.-As.), 2. die Zeitdifferenz

1) Seemann, Die Veratrinvergiftung des Froschherzens. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 57, S. 457.

vom Beginn der Vorhofsystole bis zum Beginn der Kammerbasissystole (As.-VBs.), 3. die Zeitdifferenz vom Beginn der Kammerbasissystole bis zum Beginn der Kammerspitzensystole (MBs.-VSs.).

Zugleich wurden die Schlagperioden, einmal des Sinus und einmal des Vorhofs, in die Tabellen aufgenommen. Die Untersuchungen sind, wie schon oben ausführlich gesagt, in zwei Reihen von Kurvenschreibungen niedergelegt. Die Mehrzahl dieser umfaßt zwei Überleitungsphasen zu gleicher Zeit, also die Kurven von drei Herzabteilungen: einmal die Kurven des Sinus, des Vorhofs und der Kammerbasis, das andere Mal die Kurven des Vorhofs, der Kammerbasis und der Kammerspitze.



Kurve 6. Beschleunigte Überleitung Sinus — Vorhof. *A* normal. *B* 1 Minute, *C* 4 Minuten nach Gitalin $^1/_8$ Grenzdosis.

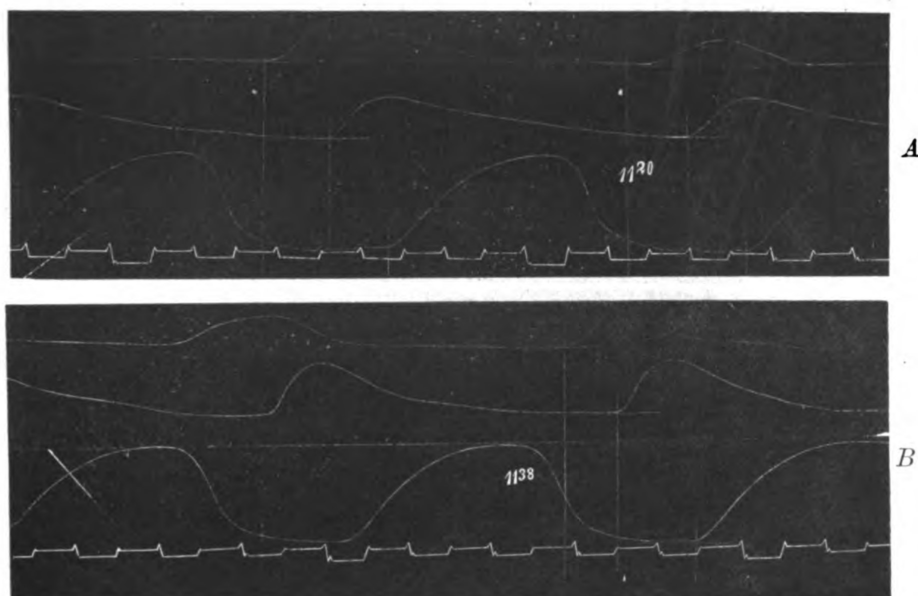
Die Ergebnisse sind aus den Versuchstabellen im Anhang zu ersehen. Sie lassen sich in folgende Sätze formulieren:

Unter dem Einfluß von digitaliswirksamen Substanzen wird die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktionswelle im Herzen verändert, und zwar je nach dem Orte der Veränderung und Dauer der Einwirkung mit entgegengesetzten Vorzeichen.

Die erste Phase der merklichen Wirkung ist durch eine Verkürzung der Überleitungsdauer von Sinus zu Vorhof gekennzeichnet (s. Tabelle 1—3, Spalte 3 und Kurve 6). Die Verkürzung kann bis zu 100 % der Norm betragen. Gleichzeitig oder wenig später erfährt die Überleitung von Vorhof zu Kammer eine Verlängerung.

In der zweiten Phase der Wirkung geht die Verkürzung der Überleitung von Sinus zu Vorhof zur Norm zurück.

In der dritten Phase, die nur durch hohe Gaben (Näheres s. die Tabellen) erreicht wird, beobachtet man mit der zunehmenden systolischen Verkürzung des Ventrikels eine Verkürzung seiner Leitungsvorgänge bis zu einem Grade, der eine Zeitdifferenz in der Schlagfolge der beiden Ventrikelteile nicht mehr erkennen läßt (s. Tabelle 5 und 7 und Kurve 8 und 9). Nach einigen besonders dahin gerichteten Beobachtungen scheint dieselbe Erscheinung auch innerhalb der Vorhöfe aufzutreten, die Leitungsvorgänge werden auch dort beschleunigt. Kommt es nicht zum Stillstand des Ventrikels, sondern zur Wieder-



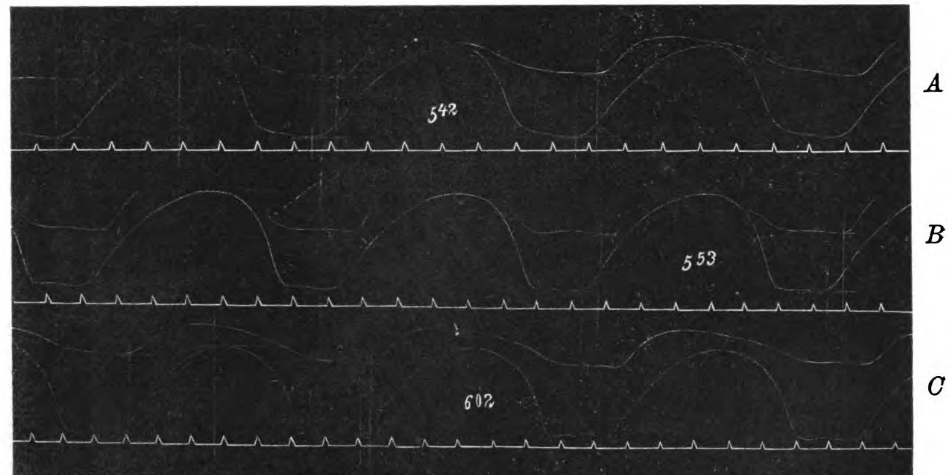
Kurve 7. Beschleunigte Überleitung Sinus — Vorhof. Verzögerte Überleitung Vorhof — Kammer. Abnahme der systolischen Periode des Sinus und Vorhofs. *A* normal. *B* 12 Minuten nach Gitalin 0,73 Grenzdosis. Von oben nach unten: Sinus — Vorhof — Kammer.

erholung, so kann die Geschwindigkeit der Leitungsvorgänge innerhalb der Kammer mit der Zunahme ihrer diastolischen Füllung wieder bis zur Norm und erheblich darunter gehen.

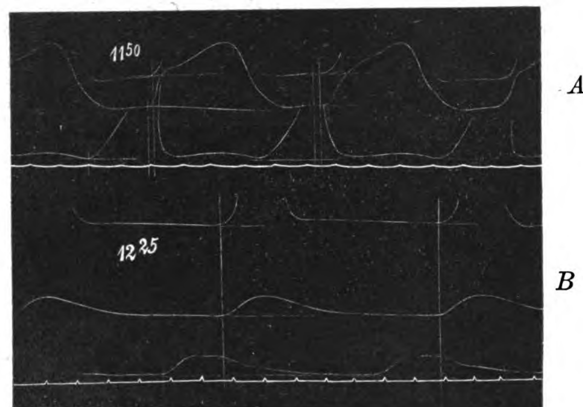
Eine vollständige Wiedererholung aber erfolgt bei den hier gegegebenen Dosen offenbar nicht; denn die Verzögerung der Überleitung Sinus — Vorhof und Vorhof — Kammer erfährt keine Wiederherstellung zur Norm.

Das Gesamtergebnis, übersichtlich gefaßt, lautet also: Digitalis verursacht eine zu verschiedenen Zeitpunkten einsetzende Beschleunigung der Leitungsvorgänge, insoweit sie in Gestalt der Kontraktionswellen erkennbar sind. Die Beschleunigung ist reversibel und geht

mit zunehmender Vergiftung über alle Herzabschnitte hinweg. Nur die »Blockfasern« scheinen an der Verkürzung der Leitungsvorgänge keinen Anteil zu haben. In ihnen tritt eine Verlängerung auf, die schon Straub (a. a. O.) beschreibt. Sie ist nur durch höhere Dosen



Kurve 8. Oben Kammerspitze. Unten Kammerbasis. Beschleunigte Überleitung von Kammerbasis nach Kammerspitze, zugleich Abnahme der systolischen Periode der Kammerbasis. *A* **normal.** *B* **7 Minuten nach Strophanthin 0,39 Grenzdosis.** *C* **2 Minuten nach erneut Strophanthin 1,00 Grenzdosis (s. Tabelle 4).**



Kurve 9. Desgleichen. *A* **normal.** *B* **29 Minuten nach Gitalin Grenzdosis (s. Tabelle 5). Von oben nach unten: Kammerspitze — Kammerbasis — Vorhof.**

und auch dann noch unsicher, besonders bei Rana temporaria, zu erzielen (s. Tabelle 5—7). Ferner wird folgendes beobachtet:

Zu Beginn der Digitaliseinwirkung, zu einer Zeit, in der die Verkürzung der Fortpflanzungsdauer gerade eintritt, nimmt sowohl die Größe der systolischen Verkürzung zu, als auch wird der Abstand

vom Fußpunkt bis zum Gipfel der Kontraktion, die systolische Periode, gleichzeitig verringert gefunden (vgl. hierzu Text zu Kurve 7 und 8).

Die Tatsache der Verkürzung der systolischen Periode unter Digitaliswirkung ist sowohl für den Kaltblüter (Straub[1]), als auch für das Säugetierherz (Magnus-Sowten[2]) an der Hand von Druck- und Volumenkurven gezeigt worden.

Diese Gleichsinnigkeit der Verkürzung sowohl bezüglich der Dauer der systolischen Periode, als auch der Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle ist bekannt. Sie ist für die Bedingung der zunehmenden Temperatur für den quergestreiften Muskel sowohl[3]), als auch für das Herz[4, 5]) nachgewiesen.

Immerhin ist die Gleichsinnigkeit beider Vorgänge nur eine vorübergehende und erscheint niemals in einem proportionalen Verhältnis. Wäre dem so, dann ließe sich die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktionswelle aus ihrer systolischen Periode ermitteln. Dieses ist nicht möglich; denn setzt man auch den gleichmäßigen Zuwachs des Muskelquerschnitts voraus, so ist doch nicht allein die lineare Fortpflanzungsgeschwindigkeit von Element zu Element, sondern auch die Kontraktionsdauer jedes einzelnen Elements für den Verkürzungszuwachs der Summe dieser Elemente mitbestimmend.

Immerhin folgert aus dem Parallelismus beider Vorgänge unter obigen Bedingungen, daß die Zunahme der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktionswelle im Beginn der Digitaliswirkung auch den Geschwindigkeitszuwachs der systolischen Verkürzung der betreffenden Herzabschnitte voraussetzt. Sie ist für die Zunahme der mechanischen Leistung der systolischen Funktionen mitbestimmend.

Über den Einfluß des Atropins auf die Schlagfrequenz des digitalisvergifteten Sinus.

Die Unbeeinflußbarkeit der Schlagfrequenz des digitalisvergifteten Froschherzens durch Atropingaben haben schon Boehm (a. a. O.) und Williams[6]) mitgeteilt.

---

1) W. Straub, Die Elementarwirkung der Digitaliskörper. Sitzungsbericht der Physikal-mediz. Gesellschaft Würzburg 1908.

2) Magnus-Sowten, Zur Elementarwirkung der Digitaliskörper. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 63, S. 255.

3) Hermann, Lehrbuch der Physiologie S. 270 und 273.

4) Amsler und Pick, Über den Einfluß der Temperatur auf die Reizbildungsstätten um die Reizleitung im Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84.

5) Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie Bd. 1, S. 235, Fig. 65.

6) Williams, Über die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitalineinwirkung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1880, Bd. 13, S. 1.

Mit Rücksicht auf die zweifellose Beteiligung des Vagus an der Digitalisvergiftung des Warmblüters[1]) schien diese Frage der Nachprüfung wert zu sein.

Boehm hatte die Schlagfrequenz des Ventrikels in der Minute als Kriterium verwendet, Williams die Schlagfolge des Ventrikels volumetrisch registriert. Seitdem die Möglichkeit mehrfacher Überleitungsstörungen schon im Beginn einer Digitaliswirkung bekannt ist (z. B. Ausfall einzelner Vorhofkontraktionen; eigene Beobachtung) empfiehlt es sich, die Frequenz des Sinus durch Ausmessen seiner Schlagperiode zu bestimmen. Unter Berücksichtigung einer immerhin möglichen Sinusarhythmie sind mehrere nacheinander folgende Sinusperioden zu vergleichen.

Die Applikationsart und die Dosierung des Atropins sind von den oben genannten Autoren nicht angegeben.

Die Fragestellung verlangt diejenige Dosis Atropin, die eben mit Sicherheit die peripheren Vagusendigungen lähmt, das ist, empirisch gefaßt, diejenige Dosis, welche die elektrische Erregbarkeit des Vagusstumpfes aufhebt.

In Anbetracht der Jahreszeit, in der die Versuche angestellt wurden (Sommerfrösche haben bekanntlich eine teils verminderte, meist aber fehlende Erregbarkeit des Vagus), stieß die Lösung der Frage auf Schwierigkeiten. Es konnte jedoch in zwei Fällen, in denen ausreichende Erregbarkeit vorlag, festgestellt werden, daß schon die Hälfte der Dosis Atropin, die in den Hauptversuchen verwandt wurde, eine vollständige Aufhebung der Vaguserregbarkeit zur Folge hatte. Man könnte höchstens eine eventuell zu hohe Dosierung beanstanden. Die Dosis, wenn allein gegeben, beeinflußte die Schlagfrequenz aber in keiner Weise.

Der Ablauf eines Versuches läßt sich meines Erachtens aus dem gegebenen Beispiel einer Tabelle (s. Versuchstabelle 8) in ausreichender Weise verfolgen, so daß ich auf eine eingehende Beschreibung im Text verzichte.

Das Ergebnis ist, wie die Tabelle zeigt, eine volle Bestätigung der früheren Angaben. Atropin scheint tatsächlich die chronotropen Digitaliswirkungen nicht zu beeinflussen. Daraus folgt, daß die Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens durch Digitalis wohl auf einer vagusartigen Wirkung, nicht aber auf einer Vaguswirkung als solcher beruht.

---

1) Ackermann, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1873, Bd. 11, zitiert nach Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie 1911.

Schlußfolgerungen.

Die vergleichend-physiologischen Untersuchungen der drei Abschnitte des Herzens, des Sinus, des Vorhofs und der Kammer, haben die von Engelmann begründete Anschauung gefestigt, nach welcher die Kammer vornehmlich die mechanische Leistung der Herzarbeit erzeugt, der Sinus und Vorhof dagegen die Reizbildung und Reizleitung im Herzen vermitteln.

Unter diesen Gesichtspunkten scheint der frühe Stillstand des muskelschwachen Sinus vor der muskulösen Kammer verständlich. Die Tatsache der stark positiv-inotropen Digitaliswirkung auf den Sinus kommt hingegen unerwartet, in Hinsicht auf die untergeordnete Rolle, welche die mechanische Funktion des Sinus für die Herzleistung hat. Wir sehen nämlich eine außerordentliche Digitalisempfindlichkeit der den Reiz beantwortenden Apparate des Sinus, eine Empfindlichkeit, die größer zu sein scheint, als die seiner den Reiz bildenden Funktionen. Der Sinus steuert in der Digitalisvergiftung das Herz nach der in ihm erzeugten Reizfolge, obwohl seine eigene mechanische Tätigkeit entweder schwer gestört oder bereits erloschen ist.

Die Beziehungen zwischen Reizbildung, Reizleitung und Reizbeantwortung sind eben nicht unveränderlich, sondern in weiten Grenzen schwankend. Nur so werden die oben geschilderten Sinusarhythmien während einer regelmäßigen Schlagfolge des Vorhofs verständlich.

Weiterhin haben die Untersuchungen nach der dromotropen Digitaliswirkung im positiv-inotropen und tonotropen Stadium ergeben, daß sich gleichsinnig zu diesem eine Förderung der Fortpflanzung der Kontraktionswelle gesellt.

Hier möchte ich noch die Frage nach der Unabhängigkeit der tonotropen und dromotropen Funktionen voneinander berühren. — Wenn wir uns erinnern, daß die lebende, kontraktile Substanz zu einem Teil ihrer Zustände physikalischen Gesetzen gehorcht — man denke an die Grundform der Dehnungskurve des Muskels —, so könnte man versucht sein, die Beziehungen, welche zwischen der Spannung eines unorganischen Körpers, z. B. einer Kette, und der Fortpflanzungsgeschwindigkeit ihrer mechanischen Schwingung bestehen, auf die Verhältnisse des Muskels zu übertragen.

Unsere Anschauung von der dromotropen Digitaliswirkung jedoch ist auf die Unabhängigkeit von Spannung und Leitung gegründet, da wir die dromotropen Änderungen primär durch Digitalis bedingt, nicht aber sekundär durch die Änderungen der Spannungszustände des Herzmuskels verursacht, annehmen.

Untersuchungsergebnisse, als Belege hierfür, kann ich, was den Herzmuskel selbst betrifft, nicht bringen; dagegen sind für den Skelettmuskel

die Beziehungen zwischen Belastung und Kontraktionshöhe einerseits, der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktionswelle andererseits untersucht worden, mit dem Ergebnis, daß beide unabhängig voneinander verlaufen[1]). Da für das Herz ähnliche Verhältnisse maßgebend sein dürften, sind sekundär dromotrope Einflüsse in der Digitalisvergiftung nicht anzunehmen.

Digitalis scheint also hinsichtlich seiner dromotropen Wirkungen eine ähnliche Rolle zu spielen wie steigende Temperatur oder Zunahme des Akzeleranstonus[2]). Die Gegend der Blockfasern macht vor den übrigen Herzabschnitten eine Ausnahme: Die Leitung wird in ihnen verzögert. Vaguswirkungen scheinen dabei für das Froschherz auszuschließen zu sein. Atropin ist für diese ebenso wie für die chronotrope Digitaliswirkung indifferent. Kampfer kann die durch Digitalis bedingte Verzögerung an der Vorhofkammergrenze aufheben[3]). Wie die Verhältnisse für das Säugetierherz liegen, ist meines Wissens noch nicht bekannt; inwieweit die dromotrope Komponente der durch Digitalis dort angeregten Vagusfunktion eine Rolle spielt, ist noch nicht untersucht.

Feste Beziehungen zwischen Frequenz und Leitungsdauer, wie sie Engelmann (a. a. O.) für künstlich erzeugte Herzrhythmen und Amsler und Pick (a. a. O.) für Temperatursteigerung nachgewiesen haben, sind in dem Wechsel der Erscheinungen einer Digitalisvergiftung nicht zu erkennen. Chronotropie und Dromotropie ändern sich teils gleichsinnig, teils entgegengesetzt und nicht immer zu gleichen Zeiten.

Die positiv-dromotropen Wirkungen der Digitaliskörper auf die Kammer sind bedeutende und noch nachweisbar, lange nachdem die negativ-inotropen Einflüsse, die Abnahme der Kontraktionshöhen eingesetzt haben. Sie können unvermindert andauern bis zum systolischen Stillstande des Ventrikels.

Der oben gezeigte Zusammenhang zwischen der zeitlichen Entwicklung der Systole und der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktion innerhalb des Ventrikels, die Voraussetzung der positiven

---

1) Aeby, Arch. f. Anatomie und Physiologie 1860. Untersuchungen über die Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Reizes in quergestreiften Muskelfasern. Zitiert nach Landois-Rosemann, Lehrb. d. Physiologie. Ferner: Piper, Zur Kenntnis der tetanischen Muskelkontraktion. Zeitschr. f. Biologie Bd. 52, S. 131.

2) Bayliss und Starling, On some points in the Innervation of Mammalian Heart. Journal of Physiologie 1892, Vol. 13, S. 407.

3) Fröhlich und Großmann, Die Wirkung des Kampfers auf das Strophanthin-vergiftete Froschherz. Arch. f. exper. Path. und Pharmakol. Bd. 82, S. 177.

Dromotropie für die systolische Digitaliswirkung, legt den Schluß ähnlicher Beziehungen zur diastolischen Digitaliswirkung[1]) nahe. Er scheint um so begründeter zu sein, da ein solcher Zusammenhang: Zunahme der Leitungsdauer mit der diastolischen Füllung für die Kältewirkung auf das Herz bekannt ist. Der empirische Nachweis jener Zusammenhänge an dem im Kreislauf belassenen Digitalisherzen stößt jedoch auf technische Schwierigkeiten prinzipieller Natur: Die Registriermethode kann nur solange der Fragestellung nach den Leitungsvorgängen des in situ befindlichen Herzens gerecht werden, als die mechanische Wirkung des strömenden Blutes vor der Tätigkeit des Herzmuskels an sich zurücktritt[2]).

Dieses trifft für den normalen oder gesteigerten Herztonus zu. Die diastolische Wirkung aber führt zu einer negativen Tonotropie und damit zu einem Durchbruch der mechanischen Einflüsse des strömenden Blutes auf den registrierenden Apparat. Die in die diastolisch erschlaffte Kammer einschießende Blutsäule kann die registrierenden Teile (Basis und Spitze) derartig zueinander verschieben, daß »falsche« Systolen von den Schreibhebeln verzeichnet werden. Am blutleeren Herzen ist solches nicht möglich.

Es ist von verschiedenen Seiten auf die Bedeutung der dromotropen Digitaliswirkung als eine mögliche Ursache des diastolischen Digitalisstillstandes hingewiesen worden[3]). Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen hingegen eindeutig gegen eine solche Annahme. Die negative Dromotropie an der Vorhofkammergrenze tritt später und in geringerem Maße auf, als die positiv-dromotropen Wirkungen am übrigen Herzen. Der Stillstand ist also nicht wohl aus der zunehmenden Verzögerung der Überleitung des natürlichen Reizes von den Vorhöfen zur Kammer zu erklären, aus einem endlich entstehenden kompletten Block, der den Ventrikel zu einem Stillstand brächte, welcher der physiologischen Reizpause im Wesen gleichzusetzen wäre. Ein solcher Stillstand müßte notwendigerweise stets ein diastolischer sein. Aber auch das Wesen der diastolischen Digitaliswirkung im allgemeinen ist an die Leitungshemmung in den Blockfasern nicht gebunden. Diese ist ebenso Be-

---

1) Der Ausdruck »diastolische Digitaliswirkung« ist hier gesetzt, ohne eine Stellungnahme zum Problem des scheinbaren Antagonismus der Digitaliswirkung auf das Schlagvolumen vorwegzunehmen.

2) Engelmann, Über das durchströmte und leer schlagende Froschherz. Pflügers Archiv Bd. 52, S. 386.

3) Winterberg, Handbuch der Herz- und Gefäßkrankheiten Bd. 3, S. 606. O. Loewi, Über den Zusammenhang zwischen Digitalis- und Kalziumwirkung. Arch. f. exper. Path. und Pharmakologie Bd. 82, S. 131.

gleiterscheinung des systolischen Effektes einer Digitalisvergiftung. Und gerade nach kleinen Gaben, die oft diastolische Pausen zur Folge haben, werden negativ-dromotrope Wirkungen vermißt.

Auf der anderen Seite dürfen systolischer Stillstand und positiv-dromotrope Digitaliswirkung an der Kammer ebensowenig in einen ursächlichen Zusammenhang gebracht werden, wenigstens soweit unsere Erfahrungen reichen.

Anhang: Tabellen.

Versuchstabelle 1.

30. V. 1920. **Rana esculenta.** 73 g Gewicht. Gitalin-Grenzdosis = 0,01 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch.

Zeit in Minuten nach der Suspension	Sinusperiode in Sekunden	Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle		Bemerkungen
		Ss — As in Sekunden	As — Vs in Sekunden	
0	1,76	0,30	0,28	Kurve 7
6	—	—	—	Gitalin 0,73 Grenzdosis
11	1,70	0,24	0,24	—
18	1,72	0,24	0,36	—
25	1,66—1,06	0,30	0,40	Sinusarhythmie

Versuchstabelle 2.

9. V. 1920. **Rana esculenta.** 70 g Gewicht.

Zeit in Minuten nach der Suspension	Sinusperiode in Sekunden	Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle		Bemerkungen
		Ss — As in Sekunden	As — Vs in Sekunden	
0	1,00	0,48	0,40	—
1	—	—	—	Gitalin 0,2 Grenzdosis
6	1,06	0,42	0,42	—
24	1,12	0,36	0,46	—
30	1,13	0,34	0,48	—
36	—	—	—	Gitalin 0,4 Grenzdosis
37	—	—	—	Sinus steht
40	—	—	—	Ventrikel steht systolisch

Versuchstabelle 3.

21. VI. 1920. Rana esculenta. 52 g Gewicht. (Dazu Kurve 5.)

Zeit in Minuten nach der Suspension	Sinusperiode in Sekunden	Fortpflanzungsdauer der Kontraktionwelle Ss — As in Sekunden	Bemerkungen
0	0,92	0,54	—
4	—	—	Gitalin 0,1 Grenzdosis
7	1,00	0,32	—
37	1,00	0,38	—
38	—	—	Gitalin 0,1 Grenzdosis
40	1,04	0,42	Alternierender Sinus
42	2,08	0,34	1/2-Rhythmus des Sinus und Vorhofs
48	1,16–0,66	0,44	Sinusarhythmie

Versuchstabelle 4.

4. VII. 1920. Rana esculenta. 76 g Gewicht. g-Strophanthin. Grenzdosis 0,000357 mg pro 1 g in 0,01 ccm pro 1 g Frosch. (Dazu Kurve 8.)

Zeit in Minuten nach der Suspension	Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle VBs — VSs	Bemerkungen
0	0,14	—
3	—	Strophanthin 0,39 Grenzdosis
6	0,10	—
10	0,10	—
17	—	Strophanthin 1,00 Grenzdosis
19	0,05	—
27	0,05	—

Versuchstabelle 5.

27. III. 1920. Rana temporaria. 49 g Gewicht. (Dazu Kurve 9.)

Zeit in Minuten nach der Suspension	Vorhof-periode in Sekunden	Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle		Bemerkungen
		As — VBs in Sekunden	Vbs — VSs in Sekunden	
0	1,14	0,40	0,06	—
2	—	—	—	Ringer intravenös 0,5 ccm
20	1,06	0,40	0,06	—
36	1,10	0,39	0,05	—
41	—	—	—	Gitalin 1/1 Grenzdosis
45	1,20	0,40	0,04	—
70	1,42	0,40	0,00	—
163	1,80	0,42	0,00	Kein Stillstand

Versuchstabelle 6.

25. III. 1920. Rana temporaria. 57 g Gewicht.

Zeit in Minuten nach der Suspension	Vorhofperiode in Sekunden	Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle		Bemerkungen
		As — VBs in Sekunden	VBs — VSs in Sekunden	
0	1,32	0,44	0,18	—
2	—	—	—	Ringer intravenös 0,5 ccm
9	1,22	0,44	0,18	—
21	—	—	—	Gitalin $^1/_1$ Grenzdosis
36	1,94	0,54	0,12	—
46	2,02	0,44	0,02	—
51	2,12	0,46	0,06	—
61	—	—	—	Systolischer Stillstand des Ventrikels

Versuchstabelle 7.

1. IV. 1920. Rana temporaria. 52 g Gewicht.

Zeit in Minuten nach der Suspension	Vorhofperiode in Sekunden	Fortpflanzungsdauer der Kontraktionswelle		Bemerkungen
		As — VBs in Sekunden	VBs — VSs in Sekunden	
0	1,60	0,34	0,07	—
33	—	—	—	Gitalin $^1/_1$ Grenzdosis
39	1,76	0,32	0,05	—
45	1,80	0,36	0,00	—
55	2,00	0,36	0,10	Kein systolischer Stillstand

Versuchstabelle 8.

3. VII. 1920. Rana esculenta. 60 g Gewicht. Atropin und Strophanthin gleichzeitig intravenös. Atropinzusatz ohne die geringste sichtbare Wirkung.

Zeit in Minuten nach der Suspension	Sinusperiode in Sekunden	Bemerkungen
0	1,34	—
12	—	Strophanthin 0,003 mg in 0,5 ccm
18	1,48	Zunahme der Sinusperiode 0,14 Sekunden in 6 Min.
42	1,46	—
46	—	Strophanthin 0,003 mg + Atropin 0,15 mg in 0,5 ccm
49	1,60	Zunahme der Sinusperiode 0,14 Sekunden in 3 Min.
84	1,66	—
113	—	Strophanthin 0,012 mg in 0,5 ccm
117	1,86	Zunahme der Sinusperiode 0,20 Sekunden in 4 Min.

XX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg an der Lahn.

Die Wirkung des Strychnins auf die Refraktärperiode und die Überleitungszeit am Froschherzen.

Von

Prof. Dr. med. **Ernst Frey**,
Assistent am Institut.

(Mit 9 Kurven im Text.)

Plan der Arbeit.

1. Einleitung.

Bei der Beurteilung der Strychninwirkung am Herzen stehen zwei Ansichten einander gegenüber, erstens die Annahme, daß der schließliche Stillstand des Ventrikels nach etwas größeren Gaben auf Lähmung des Ventrikels selbst beruhe, zweitens die Vorstellung, daß hauptsächlich die Überleitung gestört sei und daher dem Ventrikel keine Reize zuflössen. Für beide Meinungen lassen sich experimen-

telle Unterlagen vorführen. Hering[1]) sah die Zeit der Überleitung des Reizes von Vorkammer auf Ventrikel zwar im Verlaufe der Vergiftung zunehmen, aber es bleiben auch schon Vorhofskontraktionen vom Ventrikel unbeantwortet, wenn die Leitung nur in geringem Grade verlängert ist, während bei Fortschreiten der Vergiftung die Überleitungszeit erheblich länger werden kann und trotz dieser verlängerten Überleitungszeit noch Kammersystolen folgen können. Hering schließt daraus, daß die Leistung der Kammer selbst gelitten haben muß, und daß die Schwächung der Leitung nicht die Ursache des Ausbleibens der Kammertätigkeit sein kann. Auf der anderen Seite sahen Fröhlich und Pick[2]), daß eine Strychninkonzentration, die den Ventrikel zum diastolischen Stillstand bringt, am autonom schlagenden Ventrikel eine Lähmung nicht hervorrief, und schlossen daraus auf eine besondere Schädigung der Überleitung.

Meine Versuche werden zeigen, daß beide Vorgänge, die Schwächung der Kontraktilität und der Überleitung, Hand in Hand gehen, daß also die einzelnen Eigenschaften des Herzmuskels, seine Kontraktilität, seine Leitung und auch seine Reizbarkeit eng miteinander verknüpft sein müssen, wie dies Hering betont.

2. Litteratur.

Die Wirkung des Strychnins auf das Froschherz besteht nach Igersheimer[3]) in einer Verlangsamung des Herzschlages, welche manchmal mit einer Vergrößerung der Pulse einhergeht. Schließlich erfolgt diastolischer Stillstand, und zwar nach Dosen von 0,002 bis 0,005 %. Verworn[4]) sah am intakten Frosch nach subkutaner Eingabe diesen diastolischen Stillstand, den Straub[5]) in diesem Falle zum Teil auf Erstickung zurückführt. Verlängerung der refraktären Phase und Verlängerung der Überleitungszeit nach Strychnin beschreibt Hering[6]), auch Ausfallen einer Systole in regelmäßiger Folge

1) Hering, Zentralbl. f. Physiol. 1901, Bd. 15, S. 195 und Pflügers Arch. 1902, Bd. 89, S. 283.

2) A. Fröhlich und E. Pick, Untersuchungen über die Giftfestigkeit des Reizleitungssystems und der Kammerautomatie. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84, S. 252.

3) J. Igersheimer, Über die Wirkung des Strychnins auf das Kalt- und Warmblüterherz. Ebenda 1906, Bd. 54, S. 73.

4) M. Verworn, Zur Kenntnis der physiologischen Wirkungen des Strychnins. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1900, S. 385.

5) W. Straub, Über die Wirkung der Kohlensäure am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 380.

6) Hering, Zentralbl. f. Physiol. 1901, Bd. 15, S. 195.

(etwa jeder dritten); er führt dies, wie gesagt, auf eine Schwächung der Leistung der Kammer zurück, nicht auf Störungen der Überleitung, wie Engelmann[1]) solches Ausfallen wenigstens in einer Reihe von Fällen deuten will. Zur Entscheidung der Frage, ob die Strychninlähmung am ganzen Tier nur durch Zirkulationsstörung bedingt sei oder auf zentraler Lähmung durch das Strychnin selbst beruhe, haben Heubner und Loewe[2]) mit Verzeichnung der Muskelkrämpfe gleichzeitig auch die Herztätigkeit aufgeschrieben und die lähmende Wirkung des Strychnins am Herzen beobachtet. Fröhlich und Pick[3]) sahen, daß am Williamschen Apparat durch eine Strychninlösung von 1:20000 nach 2 Minuten diastolischer Stillstand eintrat, daß an demselben Herzen aber nach Spülung und Vornahme der zweiten Stanniusschen Ligatur durch dieselbe Lösung erst nach 22 Minuten eine Schwächung der autonomen Kontraktionen sich zeigte.

3. Herabsetzung der Erregbarkeit durch Strychnin und Frequenzhalbierung, Frequenzdrittelung usw.

Aus einer größeren Anzahl von Versuchen will ich nur einige Beispiele herausgreifen, welche nicht nur die Erscheinungen der Strychninvergiftung beleuchten sollen, sondern uns auch ein Bild von den Zusammenhängen zwischen den einzelnen Eigenschaften der Herzmuskulatur geben werden, ihrer Kontraktilität, Reizbarkeit und Leitung.

In diesem ersten Versuch sieht man die Haupterscheinungen der Strychninwirkung am isolierten Herzen: nach einer anfänglichen Verlangsamung der Schlagfolge kommt es zu Frequenzhalbierung, fernerhin Frequenzdrittelung und Frequenzviertelung, die Übergänge zu der neuen Frequenz habe ich jedesmal abgebildet. Das isolierte Herz schlug dabei an der Straubschen Kanüle. Unser Gift setzt nach Hering[4]) die Erregbarkeit des Herzens herab, und Straub[5]) hat an dem Beispiel der Antiarinvergiftung für solche Gifte den Mechanismus des Zustandekommens der Frequenzhalbierung klargelegt: bei fort-

---

1) Engelmann, Über den Ursprung der Herzbewegungen und die physiologischen Eigenschaften der großen Herzvenen des Frosches. Pflügers Arch. 1897, Bd. 65, S. 109.

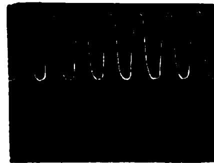
2) Heubner und Loewe, Über die zentrallähmende Strychninwirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71, S. 174.

3) A. Fröhlich und E. Pick, Untersuchungen über die Giftfestigkeit des Reizleitungssystems und der Kammerautomatie. Ebenda 1918, Bd. 84, S. 252.

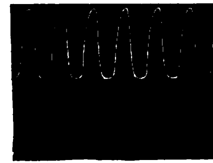
4) Hering, Zentralbl. f. Physiol. 1902, Bd. 15, S. 195.

5) Straub, Über die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 346.

schreitender Vergiftung wird die Erregbarkeit, kenntlich an der Dauer der refraktären Phase, allmählich abnehmen, wobei die refraktäre Periode länger wird, bis sie das Intervall zwischen zwei Reizen überschreitet und nun plötzlich nach außen hin durch die Halbierung der Schlagfolge sichtbar wird. Wir haben also



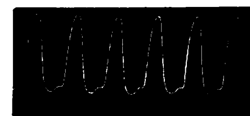
Kurve 1a. 1/2 Minute nach Strychnin 1:10 000.



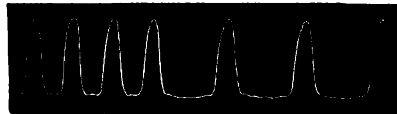
Kurve 1b. 2 Minuten: große, langsame Pulse.



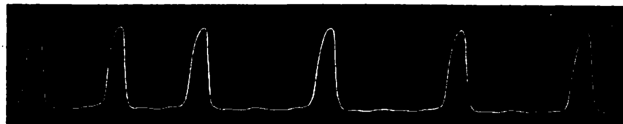
Kurve 1c. 2 1/2 Minuten: Überleitungszeit verlängert.



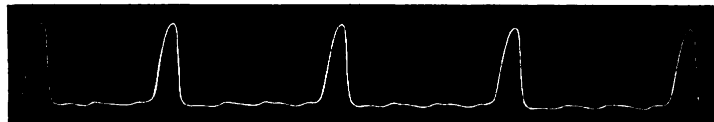
Kurve 1d. 4 1/2 Minuten: Überleitungszeit noch länger.



Kurve 1e. 6 Minuten: Frequenzhalbierung.



Kurve 1f. 6 1/2 Minute: Übergang von Frequenzhalbierung zu Frequenzdrittelung.



Kurve 1g. 8 Minuten: Übergang von Frequenzdrittelung zu Freqenzviertelung.

im Strychnin einen Stoff vor uns, welcher die Erregbarkeit der Kammer herabsetzt. Da diese Erregbarkeit offenbar von der Zeit der Erholung des Herzens abhängt, so können wir auch sagen, daß Strychnin diejenigen Prozesse schädigt, welche der Erholung des Herzens dienen, und die Anhäufung potentieller Energie verzögert (Kurve 1a—g).

4. Verlängerung der Überleitungszeit durch Strychnin.

Eine zweite Wirkung des Strychnins ist die Verlängerung der Überleitungszeit, welche ebenfalls Hering schon beschrieben hat; sie tritt in unserem Beispiel deutlich zutage: auf dem dritten Kurvenausschnitt bemerkt man die Vorhofssystole als kleinen Vorschlag vor der Ventrikelkontraktion; auf dem vierten Ausschnitt vergeht schon ein merklicher Zeitraum, ehe die Kammerkontraktion einsetzt. Wir sehen also gleichzeitig mit der Schwächung der Erholung der Kammer eine Schädigung der Überleitung sich entwickeln. Auch diese Schädigung ist ein Ausdruck der Hemmung der Erholungsprozesse; denn, wie Engelmann[1]) beschrieben hat, wandern die Reize vom Vorhof zur Kammer nach langer Erholungszeit schnell, nach kurzer Reizpause langsam, so daß eine Selbstregulierung der Kammerschläge in zeitlicher Hinsicht bei wechselnder Reizbildung der venösen Ostien zustande kommt. Man kann also sagen, daß eine lange Erholungszeit



Kurve 2. Abhängigkeit der Überleitungszeit vom Erfolg der vorhergehenden Überleitung. Bleibt ein Leitungsreiz von der Kammer unbeantwortet, so ist die Erholung eine vollständigere und der folgende Reiz wandert schneller.

die Größe der Herzschläge und die Reizbarkeit des Herzens begünstigt und ebenso auch die Geschwindigkeit der Überleitung; und es scheint bei der Überleitung die Zeit, bei der Erregbarkeit die Größe der Reizbarkeit und bei der Kontraktilität das Ausmaß der Systolenhöhe der Ausdruck der vorhandenen potentiellen Energie zu sein, welche in der Erholungszeit sich anhäuft. Es wäre also unter diesem Gesichtspunkte auch die Verlängerung der Überleitungszeit ein Zeichen derselben Schädigung der Erholungsprozesse durch Strychnin, wie er durch Herabsetzung der Erregbarkeit in der Frequenzhalbierung seinen Ausdruck findet (Kurve 2).

Ein Kurvenausschnitt desselben Versuches zeigt diese Abhängigkeit der Überleitungszeit von der Erholungszeit sehr deutlich: nach Aussetzen eines Pulses ist die Überleitungszeit wieder verkürzt, nachdem sie bei rascher Folge zweier Systolen vor der zweiten in die Länge gezogen erscheint.

---

1) Engelmann, Über den Ursprung der Herzbewegungen und die physiologischen Eigenschaften der großen Herzvenen des Frosches. Pflügers Archiv 1897, Bd. 65, S. 109.

5. Abhängigkeit der Refraktärzeit von der Größe der vorhergehenden Kontraktion.

Und nun führen uns die weiteren Beobachtungen bei der Strychninvergiftung auf Tatsachen von allgemeinerer Bedeutung, welche für den Ablauf der Erscheinungen am Herzen überhaupt von Wichtigkeit sind und zugleich zeigen werden, daß ein bis ins einzelne gehender Parallelismus zwischen Kontraktilität, Erregbarkeit und Reizleitung besteht, eine Ansicht, welche hauptsächlich von Hering[1]) vertreten wird.

In der Litteratur finden sich vielfach Andeutungen, daß große Systolen eine gewisse Schädigung für die folgende hinterlassen, welche bei kleineren geringer ausfällt. Meist ist aber dabei nur von der Anspruchsfähigkeit die Rede, oder es ist nicht von der Höhe der Kontraktion gesprochen worden, sondern von dem Kontraktionsablauf. Da wir wohl beide Eigenschaften, die Kontraktilität und die Erregbarkeit als den Ausdruck ein und desselben Vorganges aufzufassen haben, so berühren sich beide Feststellungen aufs engste. Straub[2]) schreibt: »Erklären ließe sich diese Erscheinung vielleicht mit der Annahme, daß niedrigere Kontraktionen eine kürzere refraktäre Phase besitzen und demnach in der rhythmischen Tätigkeit ein längeres Stadium der zunehmenden Erregbarkeit. Doch müßten daraufhin erst spezielle Untersuchungen angestellt werden.« — Wenn Alcock und Meyer[3]) auch den engen Zusammenhang zwischen Anspruchsfähigkeit und Kontraktilität nicht anerkennen, so erwähnen sie doch den Umstand, daß »die Anspruchsfähigkeit sich zu erhöhen scheint, wenn die vorhergehenden Energieentladungen sich verringern, daß also mit anderen Worten kleinere Systolen das Herz anspruchsfähiger hinterlassen als größere«. Auch Hering[4]) bringt die Länge der Refraktärzeit in Abhängigkeit von der Dauer der vorhergehenden Zuckung. Aber eine experimentelle Feststellung dieser Abhängigkeit am Froschherzen habe ich nicht finden können, und daher, als ich bei der Strychninvergiftung auf diese Verhältnisse stieß, sie auch am normalen Herzen konstatiert.

---

1) H. E. Hering, Über die gegenseitige Abhängigkeit der Reizbarkeit, der Kontraktilität und des Leitvermögens der Herzmuskelfasern und ihre Bedeutung für die Theorie der Herztätigkeit und ihre Störungen. Pflügers Arch. 1901, Bd. 86, S. 533.

2) W. Straub, Über die Wirkung des Antarins am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 346 (S. 370).

3) Alcock und H. Meyer, Über die Wirkung des Carpains auf die Herztätigkeit. Arch. f. Anat. u. Physiol. Jahrg. 1903, Physiol. Abt. 224 (S. 236).

4) H. E. Hering, Über die gleichsinnige Änderung der Schlagfrequenz und der refraktären Phase des menschlichen Herzens. Pflügers Arch. 1902, Bd. 89, S. 283.

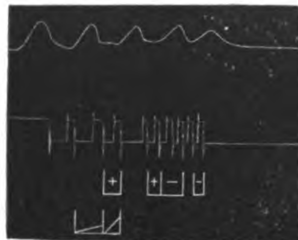
Ich gebe als Beispiel eine Kurve und ihre Ausmessung vom strychninvergifteten Herzen wieder und darunter eine solche des normalen Herzens. In beiden Fällen wurde die Höhe der Zuckungen durch künstliche Reize in verschiedenem Intervall hervorgerufen. Als die eine Elektrode diente dabei die Klemme an der Herzspitze, welche den schreibenden Faden trug, die andere Elektrode tauchte in die Flüssigkeit der Kanüle.

Tabelle 1 (Kurve 3).
Refraktärzeit und Höhe der vorhergehenden Systole
7 Minuten nach Strychnin 1 : 10 000.

Nr. des Reizes	mm nach dem vorigen	Höhe der Zuckung	Nr. der Zuckung	Bemerkungen
	—	7,5	I	Spontane Zuckung
1	—	0,5	II	—
2	6,5	6,0	III	—
3	7,5	0,5	IV	—
4	4,5	5,0	V	—
5	6,5	0,5	VI	—
6	3,0	4,5	VII	—
7	3,0	—	—	Ohne Erfolg
8	2,5 = 5,5	—	—	Ohne Erfolg
9	2,5	3,0	VIII	—
10	2,5	—	—	Ohne Erfolg

Also:

Reizintervall in mm	Nach einer Zuckung von mm Höhe	Erfolg	Zuckung Nr. (oder zwischen)
4,5	0,5	+	V
3,0	0,5	+	VII
3,0	4,5	—	VII und VIII
5,5	4,5	—	VII und VIII
2,5	3,0	—	nach VIII



Kurve 3. Abhängigkeit der Refraktärzeit von der Größe der vorhergehenden Systole. Zugleich Beispiel von der Abhängigkeit der Systolenhöhe von der Größe der vorhergehenden Zuckung. Trotz langer Reizpause zwischen 2 und 3 kleine Systole wegen der großen vorher. Trotz kurzer Reizpause zwischen 3 und 4 große Systole wegen der kleinen vorher.

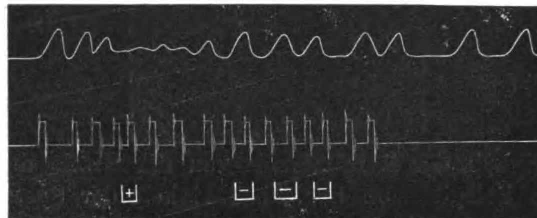
Tabelle 2 (Kurve 4).

Refraktärzeit und Höhe der vorhergehenden Systole.
(Unvergiftetes Herz.)

Nr. des Reizes	mm nach dem vorigen	Höhe der Zuckung	Nr. der Zuckung	Bemerkungen
1	—	8,0	I	—
2	8,0	7,0	II	—
3	6,0	4,0	III	—
4	4,5	0,5	IV	—
5	4,0	1,0	V	—
6	5,5	2,0	VI	—
7	5,0	1,0	VII	—
	6,0	3,5	VIII	Spontane Systole
8	7,5	—	—	Ohne Erfolg
9	5,5	6,0	IX	—
10	4,5	—	—	Ohne Erfolg
11	5,5 = 9,5	6,0	X	—
12	5,5	—	—	Ohne Erfolg
13	4,5 = 9,5	5,0	XI	—
14	4,0	—	—	Ohne Erfolg
15	6,5 = 10,5	6,0	XII	—
16	5,5	—	—	Ohne Erfolg
	10,0	5,0	XIII	Spontane Systole

Also:

Reizintervall in mm	Nach einer Zuckung von mm Höhe	Erfolg	Zuckung Nr. (oder zwischen)
4,5	4,0	+	IV
4,0	0,5	+	V
5,5	1,0	+	VI
4,5	6,0	—	IX und X
5,5	6,0	—	X und XI
4,0	5,0	—	XII und XIII



Kurve 4. Abhängigkeit der Refraktärzeit von der Höhe der vorhergehenden Systole. Unvergiftetes Herz.

Man sieht, daß die Refraktärzeit von der Größe der vorhergehenden Systole abhängt: große Zuckungen hinterlassen eine lange Refraktärzeit, kleine eine kurze. Dies besagt also, daß die Prozesse, welche die potentielle Energie aufbauen, durch eine vorhergehende große Systole mehr gehemmt werden als durch eine kleine.

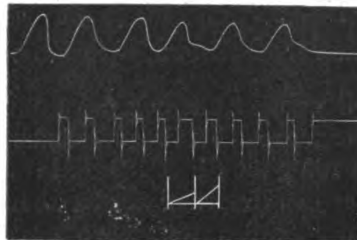
6. Die Höhe der Kontraktion in Abhängigkeit von der Größe der vorhergehenden.

Wenn man der Meinung ist, daß bei dem Vorgang der Erholung die steigende Erregbarkeit und die zunehmende Kontraktilität der Ausdruck desselben Prozesses ist, nämlich des Aufbaus einer die Kontraktion veranlassenden Substanz oder ihrer Vorstufe, so muß eine verkürzte Refraktärzeit eine große Systole erwarten lassen, eine verlängerte Refraktärzeit eine kleine, wenn sonst alles gleich bleibt, also besonders die Reizpausen. Und so gelten die oben zitierten Worte Straubs auch für die Kontraktionshöhe; denn er ist der

Tabelle 3 (Kurve 5).

Höhe der Zuckung bei künstlicher Reizung in Abhängigkeit nicht nur von der Reizpause, sondern auch von der Höhe der vorhergehenden Zuckung. (Unvergiftetes Herz.)

Nr. des Reizes	Reizpause in mm	Höhe der vorigen Zuckung	Höhe der jetzigen Zuckung
1	—	—	9,5
2	6,5	nach 9,5 mm hoher Zuckung	0 (refraktär)
3	7,0	» 0 » » »	8,0
4	5,5	» 8,0 » » »	0 (refraktär)
5	7,0	» 0 » » »	7,0
6	6,0	» 7,0 » » »	1,5 (minimal)
7	6,0	» 1,5 » » »	7,0
8	6,0	» 7,0 » » »	minimal, nur Abfall etwas verzögert
9	7,0	minimal	7,0
10	6,5	» 7,0 » » »	minimal, nur Abfall etwas verzögert

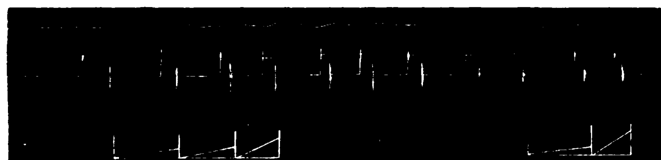


Kurve 5. Abhängigkeit der Zuckungshöhe von der Höhe der vorhergehenden.

Meinung, daß »Verlängerung der refraktären Phase und Minderung der jeweils gebildeten potentiellen Energie innerhalb der Erregungsintervalle Ausdruck ein und desselben Vorganges sind; daß also Verlängerung der refraktären Phase zur Abschwächung der Systolenhöhe führt«. Auch Hofmann[1]) sagt bei Beschreibung der Höhe verschiedener Zuckungen, welche teils großen, teils kleinen folgten, und bei großen noch in das letzte Stadium des Abfalles der vorherigen Zuckung fielen: »Diese und ähnliche Beobachtungen zeigen zugleich, daß der Kontraktionsablauf nicht von der Länge des Reizintervalles an sich, sondern vielmehr davon abhängig ist, in welche Phase der vorhergehenden Kontraktion die Reizung hineinfällt. Obwohl auch diese Formulierung noch nicht ganz korrekt ist, — denn offenbar wäre es richtiger, auf den der Kontraktion zugrunde liegenden Stoffwechselvorgang zu rekurrieren —, will ich sie doch vorläufig beibehalten.«

Als Beispiele gebe ich zwei Kurvenausschnitte wieder und von dem einen die Ausmessung, wo diese Abhängigkeit sehr deutlich hervortritt (s. auch Kurve 3).

Es setzt also eine hohe Systole die Größe der folgenden herab.



Kurve 6. Abhängigkeit der Systolenhöhe von der Höhe der vorhergehenden Systole (kleine Systolen trotz großer Reizpausen und umgekehrt). $3^1/_2$ Minuten nach $0{,}05\%$ Strychnin.

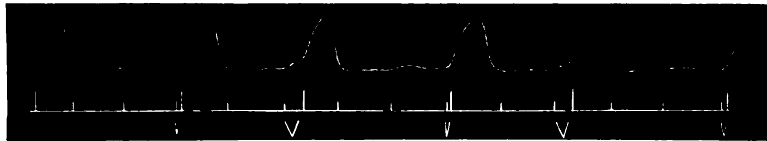
7. Die Überleitungszeit in Abhängigkeit vom Erfolg der vorigen Überleitung.

Schon im ersten Versuch sahen wir, daß die Überleitung kurz war, wenn die Kammer vorher einen Leitungsreiz unbeantwortet ließ, daß aber bei der Aufeinanderfolge zweier Kammerkontraktionen die Überleitungszeit des zweiten Reizes verlängert war. Es ist also für die Schnelligkeit der Überleitung nicht nur das Intervall zwischen zwei entstehenden Reizen maßgebend, wie Engelmann[2]) fand, indem

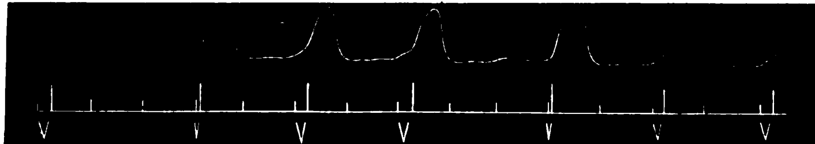
1) F. B. Hofmann, Über die Änderung des Kontraktionsablaufes am Ventrikel und Vorhof des Froschherzens bei Frequenzänderung und im hypodynamen Zustand. Pflügers Archiv 1901, Bd. 84, S. 130 (S. 147).

2) Engelmann, Über den Ursprung der Herzbewegungen und die physiologischen Eigenschaften der großen Herzvenen des Frosches. Ebenda 1897, Bd. 65, S. 156.

eine lange Pause die Geschwindigkeit der Leitung erhöht, sondern außerdem noch die Tatsache des Erfolges der Reize. Hat sich die Kammer kontrahiert, so wandert der nächste Reiz langsamer, als wenn eine längere Ruhezeit voranging. Es hinterläßt also eine große Systole nicht nur eine Schädigung der Erregbarkeit und der Kontraktilität, sondern auch eine solche der Reizleitung, indem sie alle diese Eigenschaften mehr herabsetzt als eine kleine oder gar keine. Wir finden also hierbei eine bis ins einzelne gehende Parallelität der drei Eigenschaften des Herzmuskels, ein quantitativ gleiches Verhalten; und ich möchte darin eine Stütze für die Auffassung erblicken, daß diese drei Eigenschaften eng miteinander verknüpft sind und von demselben Elementarvorgange, der Aufspeicherung potentieller



Kurve 7. $5^1/_2$ Minuten nach 0,025% Strychnin. Überleitungszeit nach längerer Kammerruhe wieder kürzer.



Kurve 8. 6 Minuten nach 0,025% Strychnin. Überleitungszeit nach längerer Kammerruhe wieder kürzer.

Energie, abhängen. Und für diesen Vorgang kommt nicht nur das Intervall zwischen zwei Schlägen, sondern auch die Größe der vorhergehenden Zuckung in Betracht, und zwar in der Weise, daß der Aufbau, welcher ja mit der Zeit zunimmt, durch das Ausmaß der vorhergehenden Zuckung beeinträchtigt wird. Am einfachsten erscheint wohl die Erklärung, daß jeder Herzschlag Schlacken des Stoffwechsels hinterläßt, die seiner Größe entsprechen. Und ich nehme an, daß diese Hemmungsstoffe in der Kohlensäure gegeben sind, welche die durch den Reiz entstehende Milchsäure in Freiheit setzt, und welche dann den Aufbau der Milchsäuremuttersubstanz durch Hemmung der damit verknüpften Oxydationen beeinträchtigt, eine Anschauung, welche ich an anderer Stelle ausführlich darlege[1]) (Kurve 7 und 8).

1) E. Frey, Ein Versuch, den Verlauf der Kontraktion am Herzen und Muskel auf Stoffwechselvorgänge zurückzuführen. Pflügers Archiv.

Ich führe noch einige Kurven an, welche zeigen sollen, daß die Überleitungszeit dann verlängert ist, wenn kurz vorher eine solche Überleitung am Ventrikel eine Kontraktion auslöste; daß sie aber verkürzt ist, wenn vorher eine Vorhofskontraktion vom Ventrikel unbeantwortet blieb.

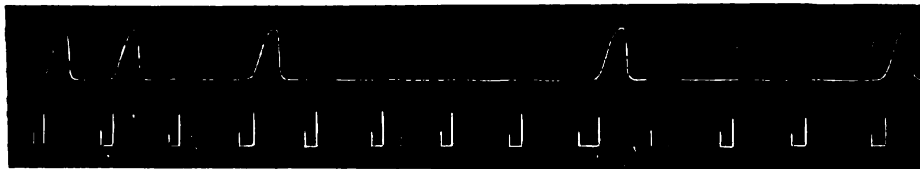
Es hemmt also eine vorhergegangene Systole auch die Überleitung, indem sie die Zeit der Überleitung verlängert, und man kann diese Tatsache so formulieren, daß für die Überleitung die Zeit dasselbe bedeutet, wie für die Kontraktilität die Höhe der Systole.

8. Das Ausfallen der Kammerkontraktionen bei der Strychninvergiftung beruht auf Schwächung der Kammer, nicht auf Schädigung der Überleitung.

Kehren wir nun nach diesen allgemeinen Betrachtungen zur Strychninvergiftung zurück, so bleibt die Frage zu beantworten, ob der Ausfall einzelner Kammerschläge bei der Strychninvergiftung auf Schädigung der Kontraktilität der Kammer, oder auf Beeinträchtigung der Überleitung zurückzuführen ist. Wir sahen bisher, daß diese beiden Vorgänge Hand in Hand gehen, daß wir dem Strychnin eine Hemmung der Erholung des Herzens zuschreiben müssen, welche sich in der Verlängerung der refraktären Phase des Herzens und einer Verkleinerung der Pulshöhe äußert, welch letztere freilich durch die Länge der Erholungszeit zum Teil kompensiert wird; welche sich aber auch in einer Verlängerung der Überleitung ausdrückt. Wir würden also vielleicht der Meinung sein, daß sowohl eine Schädigung des Ventrikels als auch eine solche der Überleitung an dem Ausfall der Ventrikelkontraktionen beteiligt wäre, wir würden aber dann übersehen, daß wir die Schädigung der Überleitung nur in der Verlängerung der Überleitungszeit zum Ausdruck kommen sahen, daß aber Beobachtungen nicht vorliegen, welche uns zwingen, eine qualitativ schlechtere Überleitung anzunehmen. Auf der anderen Seite genügt wohl die Schwächung der Erholung der Kammer zur Erklärung des Ausbleibens der Ventrikelkontraktionen; denn wir finden ein solches Aussetzen des Ventrikels auch bei anderen Vergiftungen wie der Digitalisvergiftung wieder, für welche Straub[1]) eine wohl kaum anfechtbare Erklärung gegeben hat. Es wird eben durch Herabsetzung und Beeinträchtigung der Prozesse, welche die potentielle Energie aufbauen, die Erregbarkeit der Kammer allmählich herabgesetzt, bis

1) W. Straub, Über die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 346.

die refraktäre Phase das Intervall zwischen zwei Leitungsreizen überschreitet, und nun plötzlich nach außen hin als Frequenzhalbierung sichtbar wird. Daß eine solche Schwächung der Leistung der Kammer nicht nur theoretisch zur Erklärung des Versagens der zugeleiteten Reize genügt, sondern in Wirklichkeit den Verhältnissen entspricht, dafür möchte ich eine Kurve anführen, welche zeigt, daß in der Pause — d. h. während des Fehlens großer Kammerpulse — immer noch ganz minimale Kammerkontraktionen bestehen, während deren sich die Kammer allmählich wieder erholt, so weit erholt, daß nun wieder eine Kontraktion von normaler Höhe auftritt. Wenn auch ein solches Verhalten keineswegs für alle Fälle zutrifft, hier kann das Ausbleiben einer kräftigen Ventrikelsystole nur an der Kammer liegen, denn die Leitungsreize haben zwar einen Erfolg gehabt, aber einen geringen. Und auch sonst, in anderen Versuchen, wo die Kammer gänzlich aussetzt, genügt die Kammerschädigung zur Erklärung der Erscheinungen (Kurve 9).



Kurve 9. Schwache Kammersystolen während der »Pause« beweisen, daß das Ausbleiben großer Ventrikelpulse in diesem Falle nur auf Schädigung der Kammer beruhen kann, nicht auf Störung der Überleitung. 5 Minuten nach Strychnin 1:10000. (Auch hier nimmt die Überleitungszeit zu bis zum Ausfall der Kammersystole, weil die Überleitung Erfolg hatte.)

Wenn das Ausbleiben der Kammerkontraktionen auf den Leitungsreiz vom Sinus und Vorhof hin durch Schädigung der Kammer zustande kommt, wenn also das schließliche Aufhören der Kammerpulse nach Strychnin auf Beeinträchtigung der Kammer zurückzuführen ist, so bleibt noch die Beobachtung von Fröhlich und Pick[1]) zu erklären, warum dieselbe Giftkonzentration, welche die Kammer bei einem Herzen ruhigstellte, das in normaler Weise auf die zugeleiteten Reize hin schlug, sie nach Spülung und Vornahme der zweiten Stanniusschen Ligatur zwar schädigte, aber doch nicht still stellte, wenn dieser Ventrikel jetzt autonom schlägt. Ich meine nun, daß es sich dabei nur um einen scheinbaren Widerspruch handelt. Denn wenn

1) A. Fröhlich und E. Pick, Untersuchungen über die Giftfestigkeit des Reizleitungssystems und der Kammerautomatie. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 84, S. 252.

das Herz auf Leitungsreize seine Tätigkeit einstellt, so ist seine Erregbarkeit gesunken, seine Reaktion auf den Leitungsreiz ist ausgeblieben; und wenn die autonom schlagende Kammer ihre Tätigkeit trotz des Giftes fortsetzt, so hat das Gift die Reizbildung nicht oder doch schwächer beeinflußt. Und es scheint nun zwar die Kontraktilität, die Erregbarkeit und die Reizleitung auf demselben Elementarprozeß zu beruhen und von der angesammelten potentiellen Energie abhängig zu sein, die Reizbildung aber in anderer Weise damit in Zusammenhang zu stehen. Daß sie nicht von der Menge potentieller Energie selbst abhängt, geht ja schon aus der Tatsache hervor, daß es spontane Pulse von verschiedener Höhe gibt. Man muß also annehmen, daß es Gifte gibt, welche zwar die Kontraktilität und Erregbarkeit stark herabsetzen, aber die Reizbildung nur wenig beeinträchtigen. Und zweitens scheint grade die autonom schlagende Kammer in ihrer Reizbildung weniger empfindlich zu sein als die normalen Stätten der Reizerzeugung, übrigens nicht nur Giften gegenüber, sondern auch dem Vagusreize gegenüber. Warum die Reizbildung an der Kammer relativ unempfindlich gegenüber Schwankungen des Aufbaus der potentiellen Energie sich erweist, habe ich an anderer Stelle (a. a. O.) auseinandergesetzt; hier genügt die Feststellung, daß wir wohl Erregbarkeit und Reizbildung nicht quantitativ miteinander vergleichen dürfen.

9. Schluß.

Strychnin beeinträchtigt den Aufbau der potentiellen Energie und demzufolge die Erregbarkeit des Ventrikels, so daß es zu Verlängerung der refraktären Phase kommt, und im weiteren Verlauf zu Frequenzhalbierung, Frequenzdrittelung usw. Gleichzeitig mit der Kontraktilität der Kammer und ihrer Erregbarkeit leidet auch die Überleitungszeit, welche im Verlaufe der Vergiftung länger wird. Die Reizbildung dagegen scheint, besonders an der autonom schlagenden Kammer, vom Strychnin weniger beeinflußt zu werden; daher denn eine Giftkonzentration, welche den Ventrikel auf Leitungsreize hin ruhig stellt, an der autonom schlagenden Kammer zwar zu einer Schädigung, aber nicht zum Aufhören der Pulse führt.

Große Systolen hinterlassen nicht nur eine längere Refraktärzeit, sondern erniedrigen auch die folgende Zuckungshöhe, beides in größerem Maße als kleine Systolen. Ebenso wird die Überleitungszeit durch eine vorhergehende Systole verlängert, während bei Unbeantwortetbleiben einer Reizleitung die Überleitung das folgende Mal schneller wandert; es ist also die Überleitungszeit vom Erfolg der vorhergehenden Überleitung abhängig.

Es scheinen also von jeder Systole Schlacken zurückzubleiben, welche den folgenden Aufbau von potentieller Energie hemmen, und dadurch Erregbarkeit, Kontraktilität und Überleitung schwächen; bei der Überleitung entspricht die Zeit der Größe der Zuckung bei der Kontraktilität. Der Einfluß des Strychnins ergreift also diese drei Eigenschaften der Herzmuskulatur in gleicher Weise, und es scheint daher Erregbarkeit, Kontraktilität und Reizleitung eng zusammenzuhängen und von der vorhandenen potentiellen Energie abhängig zu sein.

XXI.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Kiel.
(Direktor: Prof. Dr. Schittenhelm.)

Über die Bedeutung des Lösungsmittels für die Ausscheidung intravenös injizierter Harnsäure beim Nichtgichtiker.

Von
Dr. **Max Bürger,**
Privatdozent und Oberarzt.

Auf dem Kongreß für innere Medizin 1910 teilten Umber und Retzlaff[1]) mit, daß die intravenös injizierte Harnsäure vom Nichtgichtiker fast quantitativ wieder ausgeschieden wird, während der Gichtiker sie bis auf 0—23,6 % retiniert. Die Harnsäure wurde in der Menge von 0,5 g mit 1,0 g Piperazin in 20 ccm Wasser zur klaren Lösung gebracht. Die intravenöse Injektion wird ohne irgendwelche Beschwerden ertragen; während der Einspritzung, die man möglichst langsam vorzunehmen hat, treten gelegentlich einzelne vertiefte Atemzüge auf. Unterschiede in der Ausscheidungsgröße zwischen Nichtgichtikern und Gichtikern wurden auch von mir und Schweriner[2]) in der Folge gefunden. Dohrn[3]) sah, daß auch bei intravenöser Harnsäureinjektion nicht bei allen Gesunden die einverleibte Harnsäure quantitativ wieder ausgeschieden wird. Frank und Bauch[4]) gewannen in einem Normalfall allerhöchstens 40 % der injizierten Harnsäure wieder.

Der Befund von Umber und Retzlaff ist bei theoretischen Erörterungen über das Wesen der Gicht vielfach diskutiert worden.

1) Umber und Retzlaff, Kongr. f. Innere Med. 1910, S. 436.

2) Bürger und Schweriner, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1912, Bd. 74, S. 362.

3) Dohrn, Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 74, S. 445.

4) Frank und Bauch, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 32, S. 1463.

Umber selbst sieht in der Retention der intravenös injizierten Harnsäure den Ausdruck für eine erhöhte Affinität der Gewebe des Gichtikers zur Harnsäure. In einer neueren Untersuchung kommt Griesbach[1]) zu dem Schluß, daß die Harnsäure auch beim Gesunden nicht annähernd quantitativ wieder zum Vorschein kommt und lehnt deshalb die Methode der intravenösen Harnsäureinjektion als differentialdiagnostisches Hilfsmittel ab. Auch das Fehlen einer Urikolyse beim Menschen ließe sich aus den Umberschen Befunden nicht ableiten. Da nun das Piperazin in der Umberschen Vorschrift in einem gewissen Überschuß injiziert ist, wäre es denkbar, daß dieser Überschuß von Piperazin an sich die Harnsäureausfuhr beeinflußt, zumal Dohrn beim Gichtiker nach Injektion von 1,0 g Piperazin am Injektionstage eine Vermehrung der Harnsäure um 22,2% fand, die er mit einer stattgehabten Diurese erklärt. Nach Schmidt und Wichmann[2]) erleidet direkt in die Blutbahn des Kaninchens gespriztes Piperazin (als kohlensaures Salz) keine Veränderung; die größte Menge erscheint bereits 2 Stunden nach der Injektion wieder im Harn. In Spuren konnte es noch nach $1^1/_2$ Tagen nachgewiesen werden. Es soll daher untersucht werden, wie sich die Ausscheidungsverhältnisse der Harnsäure unter Benutzung eines anderen Lösungsmittels zunächst beim Nichtgichtiker gestalten. Ich wählte die übersättigte Harnsäurelösung und ging bei deren Herstellung nach der Vorschrift von Schade und Boden[3]) vor: 0,5 g Harnsäure werden in 10 ccm siedendem Wasser vorsichtig in kleinsten Mengen bis zur jeweiligen Neutralisation mit $\frac{NaOH}{10}$ versetzt. Wenn etwa 31 ccm dieser Normallösung hinzugefügt sind, hat sich die Harnsäure völlig gelöst. Die Mengenverhältnisse von Wasser und Lauge schwanken etwas. Im allgemeinen gelang es mir in Volumina zwischen 40 und 60 ccm bei Verwendung von etwa 30 ccm $\frac{NaOH}{10}$ eine auch bei 37° längere Zeit stabile klare übersättigte Lösung zu erhalten. Die Injektion erfolgte stets sofort im Anschluß an die Lösung und wurde anstandslos vertragen. Die tiefen Inspirationen, die nach der Injektion von harnsaurem Piperazin auftreten, bleiben stets aus. Die Versuche wurden alle bei purinfreier Kost durchgeführt, die Injektionen erst dann ausgeführt, wenn eine gleichmäßige endogene Harnsäure-

1) Griesbach, Bioch. Zeitschr. 1920, S. 101.

2) Schmidt und Wichmann, Ber. d. chem. Ges. 1891, S. 3237.

3) Schade und Boden, Zeitschrift für physiologische Chemie 1913, Bd. 83, S. 347.

ausfuhr erreicht war. Die Harnsäure wurde in Doppelbestimmungen nach Folin bestimmt.

Die Übersichtstabelle 1 zeigt, daß die Ausscheidung des harnsauren Piperazins bei Nichtgichtikern in den ersten 48 Stunden maximal 86,2 % der injizierten Harnsäure (0,5 g) beträgt. Die mittlere Ausscheidung in den ersten 48 Stunden beträgt bei zwölf Fällen 52,2 %.

Übersichts-

Fall	Alter	Von 0,5 Harnsäure mit NaOH, in übersättigte Lösung gebracht, wurden ausgeschieden:							Leukocyten nach der Injektion	
		Injektionstag		Nachtag		total		Leukocyten vor der Injektion	Zeit	Zahl
Nr.	Jahre	absolut	%	absolut	%	absolut	%		in Stunden	in cmm
1	54	0,040	8	0,096	19,2	0,136	27,2	—	—	—
2	42	0.096	19,2	0,031	6,2	0,127	25,4	—	—	—
3	48	0,048	9,6	0	0	0,048	9,6	—	—	—
4a	38	0,089	17,8	0	0	0,089	17,8	9 250	—	11 000
4b	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	26	0,190	38	0,084	16,8	0,274	54,8	—	24	11 800
6	33	0,041	8,2	0,020	4,0	0,061	12,2	—	—	—
7	59	0,149	38,8	0,117	23,4	0,311	62,2	12 600	3	15 000
8a	62	0,042	8,4	0,029	5,8	0,071	14,2	—	—	—
8b	62	0,038	7,6	0,034	6,8	0,072	14,2	—	—	—
9a	31	0,000	0,0	0	0	0,188	37,6	—	—	—
9b	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	61	0,221	44,2	0,138	27,6	0,359	71,8	—	—	—
11	57	0	0	0,072	14.4	0,072	14.4	—	—	—
12	21	0,189	37,8	0	0	0,189	37,8	5 300	5 7	13 800 7 300
	Mittel:	0,088	17,6	0,047	9,4	0,135	27	—	—	—

Es verdient hervorgehoben zu werden, daß für diese Versuche nur Patienten mit gesunden Nieren herangezogen wurden. Die Ausscheidung läßt zwischen dem ersten und zweiten Tage keine gesetzmäßigen Unterschiede erkennen. Es ist aber zu bedenken, daß die Injektionen im allgemeinen am Spätnachmittage vorgenommen wurden, so daß am Injektionstag für die Ausscheidung nur noch

tabelle 1.

Von 0,5 Harnsäure, mit 1,0 Piperazin gelöst, wurden ausgeschieden:

Injektionstag		Nachtag		total		Leukocyten vor der Injektion	Leukocyten nach der Injektion	
absolut	%	absolut	%	absolut	%		Zeit in Stunden	Zahl in cmm
0,163	32,6	0,138	27,6	0,301 (in 96 Stunden 0,454)	60,2 (in 96 Stunden 90,2)	—	—	—
0,196	39,2	0,219	43,8	0,415	83,0	—	—	—
0,100	20,0	0,016	3,2	0,116	23,2	—	—	—
0,176	35,2	0,028	5,6	0,204	40,8	8 300	8	8 300
							12	8 700
0,028	5,6	0,136	27,2	0,164	32,8	5 500	3 1/2	8 500
							18	5 700
0	0	0,431	86,2	0,431	86,2	—	12	43 700
							24	36 400
0,166	33,2	0,162	32,4	0,328	65,6	—	—	—
0,144	22,8	0,227	55,4	0,391	78,2	—	2	9 200
							12	9 100
0,044	8,8	0,010	2,0	0,054	10,8	10 000	3 1/2	18 400
							5 1/2	16 600
							26	14 400
0,138	27,6	0	0	0,138	27,6	14 400	3	17 600
							5	19 600
0,144	22,8	0,121	24,2	0,235	47,0	7 000	3	8 500
							5	14 500
0,184	36,8	0,183	36,6	0,367	73,4	7 300	4 1/2	10 800
							6 1/2	9 900
0,105	21,0	0,006	1,2	0,111	22,2	8 700	3	14 300
							5	12 000
							17	8 700
0,293	58,6	0	0	0,293	58,6	—	—	—
0,309	61,8	0	0	0,309	61,8	9 500	4	15,100
							7	9 900
0,146	29,2	0,115	23	0,261	52,2	—	—	—

12—16 Stunden zur Verfügung standen. Berücksichtigt man das, so sind die Werte für die ersten 24 Stunden post inject. stets höhere als für die zweiten 24 Stunden, mit Ausnahme der Fälle 4b und 5. Die Ausscheidung der in übersättigter Lösung injizierten Harnsäure ist mit Ausnahme der Fälle 8a und 10 erheblich schlechter. Die Übersichtstabelle zeigt, daß von der in übersättigter Lösung injizierten Harnsäure in den ersten 48 Stunden maximal 62,2 % wieder ausgeschieden wurden. Die mittlere Ausscheidung in den ersten 48 Stunden beträgt 27 % von den injizierten 0,5 g. In den Versuchen 1, 2, 3, 6, 8b und 9b ist in den ersten 48 Stunden von der als übersättigte Lösung injizierten Harnsäure nicht die Hälfte derjenigen Menge wieder herausgebracht worden, die unter sonst gleichen Bedingungen am gleichen Patienten nach Injektion der gleichen in 1,0 Piperazin gelösten Harnsäuremenge wieder ausgeschieden wurde.

Zur Erklärung für die erheblichen Unterschiede in der Ausscheidung des harnsauren Piperazins und der in übersättigter Lösung injizierten Harnsäure kann man verschiedene Möglichkeiten in Betracht ziehen. Die nächstliegende Annahme ist die, daß die übersättigte Uratlösung in den Geweben teilweise zum Ausfallen und dadurch zur verzögerten Ausscheidung gekommen ist. Vergleiche ich die Ausscheidungswerte der endovenös einverleibten Uratlösung für den 2. und 3. Tag nach der Injektion mit den Werten der Vortage, so zeigt sich, daß in sieben von elf Versuchen in der 49.—96. Stunde post inject. die Werte unter dem Mittel der Vorperiode bleiben. Nur in vier Versuchen (Fall 2, 5, 9 und 10) liegen sie darüber. Fall 10 scheidet aus, weil hierdurch eine vermehrte N-Ausfuhr (plus 4,8 g in 48 Stunden) eine durch die Injektion bewirkte Stoffwechselstörung angezeigt wird. Das gleiche gilt für Fall 5, bei welchem nach Injektion des harnsauren Piperazins 4,96 g mehr Stickstoff als in den Vortagen ausgeschieden werden. Es bleiben die Fälle 2 und 9 für die Deutung der unterschiedlichen Harnsäureausfuhr als Folge einer verlangsamten Ausscheidung des harnsauren Natrons.

In Fall 2 wurden in 72 Stunden von der übersättigten Harnsäure 0,209 = 41,8 %, von der mit Piperazin gelösten Harnsäure 0,391 = 78,2 % ausgeschieden. Im Fall 9 wurden in 96 Stunden ausgeschieden von dem harnsauren Natron 0,328 = 65,6 % vom harnsauren Piperazin bereits in 48 Stunden 0,367 = 73,4 %. Die Unterschiede bleiben also selbst unter Berücksichtigung der verzögerten Ausscheidung der als übersättigte Lösung injizierten Harnsäure zugunsten der mit Piperazin gelösten Harnsäure bestehen, und die verzögerte Ausscheidung kann nicht als Erklärung herangezogen

werden für die bessere Elimination des harnsauren Piperazins gegenüber der als übersättigte Lösung injizierten Harnsäure.

Tabelle der mittleren Ausscheidung in den ersten 48 Stunden post injectionem.

	Von 0,5 $\overline{U}$ mit NaOH, in übersättigte Lösung gebracht, werden ausgeschieden	Von 0,5 $\overline{U}$, mit 1,0 Piperazin gelöst, werden ausgeschieden
Gesamt	0,135 g = 27 %	0,261 = 52,2%
davon am Injektionstage .	0,088 g = 17,6 %	0,146 = 29,2%
am Tage nach der Injektion	0,047 g = 9,4%	0,115 = 23 %

Eine weitere Möglichkeit ist die, daß durch die Injektionen verschieden große Mengen von harnsäurebildendem Material in den Stoffwechsel gerissen werden. Man denkt zunächst an die Leukocyten, zumal G. Ewald[1]) unter Schittenhelms Leitung nach intravenöser Harnsäureinjektion bei einem Hunde eine mäßige Leukocytose fand. Es wurden, wie die Übersichtstabelle 1 zeigt, nach Injektion von Piperazinharnsäure Leukocytenzahlen bis 19600 gefunden. Die Vermehrung der Leukocyten war eine vorübergehende und nach 7 Stunden bereits wieder im Abklingen. Den Fall 5, bei welchem 43700 Leukocyten 12 Stunden und 36400 24 Stunden nach der Injektion gezählt wurden, möchte ich deswegen aus der Diskussion ausschalten, weil offenbar infolge einer Verunreinigung der Injektionsflüssigkeit hochfieberhafte Erscheinungen mit stark negativer Stickstoffbilanz auftraten, wie sie in keinem der übrigen Versuche beobachtet wurden. Derartige fieberhafte Reaktionen nach Harnsäureinjektionen bilden, was ich noch einmal ausdrücklich betonen möchte, sehr seltene Ausnahmen und sind stets auf einen Fehler in der Versuchsanordnung zurückzuführen (Verwendung nicht einwandfreien Lösungswassers, welches stets doppelt in Glasapparaturen destilliert sein muß). Es zeigte sich aber, daß auch nach Injektion von harnsaurem Natron in übersättigter Lösung solche rasch vorübergehende Leukocytosen geringen Grades (bis 15000) gefunden werden; vor allem aber bleibt der Unterschied in der Harnsäureausscheidung auch dann bestehen, wenn wie in Fall 4 und 7 die übersättigte Harnsäurelösung eine Leukocytose zur Folge hat, die in Piperazin gelöste Harnsäure aber eine Vermehrung der Leukocyten über die Norm nicht erkennen läßt. Solche Fälle zeigen

1) G. Ewald, Zeitschrift für experimentelle Path. und Ther. 1913, Bd. XII, S. 357.

auch, daß die Mehrausfuhr von Harnsäure nach den Injektionen, soweit sie störungslos verlaufen, nicht durch die Leukocytose bedingt sein können. Der Zerfall der Leukocyten und der Abbau der Kernnukleine würde ferner eine gewisse Zeit beanspruchen, während die Ausschwemmung der Harnsäure bereits in den ersten 12 Stunden nach der Injektion ihren Höhepunkt erreicht.

Daher ist es auch wenig wahrscheinlich, daß die Unterschiede in der Ausscheidung dadurch bedingt sind, daß die schlechter ausgeschiedene Substanz eine komplexe Verbindung mit Nukleinsäuren eingeht, die durch Leukocytenzerfall verfügbar geworden sind. Bekanntlich hat Minkowski[1]) eine derartige Vorstellung lange verteidigt, nach der die Harnsäure im Blut und in den Gewebssäften zunächst als Nukleinsäureverbindung auftritt und diese Paarung mit dem Nukleinsäurerest die Lösung, den Transport sowie das weitere Schicksal der Harnsäure im Organismus regeln soll. Schittenhelm und Seißer[2]) konnten aber zeigen, daß der Nukleinsäure jede Wirkung auf das Schicksal der Harnsäure abzusprechen ist. Auch das Vorkommen anderer komplexer Harnsäureverbindungen, die etwa nach Injektion der übersättigten Harnsäurelösung sich bilden könnten, nach Injektion des harnsauren Piperazins aber nicht zustande kommen, ist durch die Feststellung von Schittenhelm und Wiener[3]) über das Nichtvorkommen organisch gebundener Harnsäure beim Menschen unwahrscheinlich gemacht.

Eine weitere Möglichkeit ist folgende:

Die als übersättigte Lösung injizierte Harnsäure könnte z. T. als kolloide Zwischenstufe in der Blutbahn zirkulieren und diese Zustandsform der Ausscheidung durch die Nieren weniger günstig sein als die des harnsauren Piperazins. Nach Kohler[4]) liegt die Übersättigungsgrenze in verschiedenartig bereiteten Natriumuratlösungen bei Gegenwart von 1% Kochsalz und einer Temperatur von 37°, wenn man Harnsäure in NaOH löst bei einem Gehalt von 3,82 g Urat pro Liter. Die von mir injizierten Lösungen hatten einen Uratgehalt von etwa 10 g pro Liter und blieben auch nach Abkühlen auf

---

1) Minkowski, Die Gicht. Nothnagels Handbuch der speziellen Path. und Ther. 1903, Bd. VII, S. 190. — Derselbe, Diskussion zum Vortrag von Hiß, Verhandlung des 18. Kongresses für innere Medizin, Wiesbaden 1900, S. 438.

2) Schittenhelm und Seißer, Zeitschrift für experimentelle Path. und Ther. 1909, Bd. VII, S. 1.

3) Schittenhelm und Wiener, Zeitschrift für die ges. experimentelle Medizin 1914, Bd. III, S. 397.

4) Kohler, Zeitschr. f. klin. Med. 1919, Bd. 87, S. 190.

37° geraume Zeit klar, so daß ich sie bequem und ohne Störung injizieren konnte. Schade und Boden[1]) haben bei übersättigten Harnsäurelösungen das Auftreten der intermediären Bildung einer kolloiden Zustandsform nachgewiesen. Wenn wir Schade und Boden hierin folgen, fragt es sich, ob nach Injektion von 0,5 g Harnsäure in übersättigter Lösung in etwa 5 l Blut oder — was zunächst in Frage kommt — in $2^1/_2$ l Serum eine kolloide Phase der Harnsäure in der kurzen Zeit von 2 Tagen zur Ausbildung kommt; nach der Verdünnung durch das Blut handelt es sich nur noch um einen Harnsäuregehalt des Serums von 0,02%. Rechnet man mit einem Normalgehalt von 4 mg Harnsäure auf 100 g Serum, so kommt man nach der intravenösen Injektion auf 24 mg pro 100 g Serum; nun enthalten aber nach Steinitz[2]) und Bornstein und Griesbach[3]) auch die Blutkörperchen wechselnde Mengen von Harnsäure, so daß mit einem Übergang der injizierten Harnsäure in die Blutkörperchen zu rechnen ist. Der Gehalt des Gesamtblutes an Harnsäure nach der Injektion von 0,5 g würde daher 12—14 mg pro 100 g Blut betragen, ein Wert, der schon sehr nahe an den Grenzpunkt der wahren Löslichkeit im Serum herankommt und der auch, wenn man 5 Minuten nach der Injektion untersucht nur selten erreicht wird. Ob nun für meine Versuchsverhältnisse eine kolloide Lösung der Harnsäure im Körper vorhanden ist, ist vorerst nicht sicher zu entscheiden. Es kommt noch eine zweite wichtige Frage hinzu, die gegen das Auftreten von Kolloid unter diesen Versuchsbedingungen ins Feld geführt werden könnte. Untersucht man nämlich das Blut kurz vor und in verschiedenen zeitlichen Abständen nach der intravenösen Injektion von Harnsäure, so zeigt sich, daß dieselbe sehr rasch aus dem Blute wieder verschwindet, viel schneller als sie durch den Harn ausgeschieden wird. So fand ich z. B. in Fall 9:

vor der Injektion in 100 ccm Serum	0,6 mg Harnsäure
5′ nach der Injektion von 0,5 g Harnsäure mit 1,0 g Piperazin.	2,6 » »
35′ nach der Injektion von 0,5 g Harnsäure mit 1,0 g Piperazin.	1,7 » »
2^h 5′ nach der Injektion von 0,5 g Harnsäure mit 1,0 g Piperazin.	1,6 » »
7^h 5′ nach der Injektion von 0,5 g Harnsäure mit 1,0 g Piperazin.	0,86 » »

1) Schade und Boden, a. a. O.
2) Steinitz, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 90.
3) Bornstein und Griesbach, Bioch. Zeitschr. 1920, Bd. 101, S. 184.

In Fall 12 fand ich:

vor der Injektion von 0,5 g Harnsäure mit 1,0 g Piperazin	4,2 mg Harnsäure
5′ nach der Injektion von 0,5 g Harnsäure mit 1,0 g Piperazin	5,6 » »
1h 5′ nach der Injektion von 0,5 g Harnsäure mit 1,0 g Piperazin	4,2 » »

Bei einem weiteren Patienten mit rechtseitiger Ischias fand ich:

vor der Injektion in 100 ccm Serum	0,65 mg Harnsäure
5′ nach der Injektion von 0,5 g Harnsäure mit 1,0 g Piperazin	4,3 » »
35′ nach der Injektion von 0,5 g Harnsäure mit 1,0 g Piperazin	3,3 » »
1h 35′ nach der Injektion von 0,5 g Harnsäure mit 1,0 g Piperazin	3,4 » »
3h 38′ nach der Injektion von 0,5 g Harnsäure mit 1,0 g Piperazin	1,1 » »

Bei einem 20jährigen Patienten, der zur Beobachtung auf Nierensteine in der Klinik lag, fand ich:

vor der Injektion in 100 ccm Serum	2,3 mg Harnsäure
12′ nach der Injektion von 0,5 g Harnsäure in NaOH gelöst	14,0 » »
1h nach der Injektion von 0,5 g Harnsäure in NaOH gelöst	7,4 » »
6h 20′ nach der Injektion von 0,5 g Harnsäure in NaOH gelöst	2,5 » »

Man erkennt daraus, daß sowohl die mit Piperazin wie die mit Natronlauge zur Lösung gebrachte Harnsäure sehr bald nach der intravenösen Injektion wieder aus dem Blute verschwindet. Diese Tatsache wurde schon von Baß[1]) festgestellt und von Griesbach[2]) neuerdings bestätigt. Daß »intravenös injizierte Harnsäure durch die Kapillarsysteme des Körpers retiniert wird«, wie Griesbach meint, scheint mir wenig wahrscheinlich. Näher liegt es doch an einem Konzentrationsausgleich der Harnsäure zwischen Blut und Geweben zu denken, wie Frey[3]) ihn für intravenös injizierte Lösungen von Phosphat, Nitrat, Bromid, Jodid, Sulfat und Chlorid von Natrium gefunden hat. Frey konnte zeigen, daß wenige Stunden nach der intravenösen Injektion die Konzentration der Salze im Gewebswasser

1) Baß, Zentralbl. f. innere Medizin.

2) Griesbach, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 101.

3) Frey, Ernst, Archiv der ges. Physiologie (Pflüger) 1919, Bd. 177, S. 110.

genau gleich der im Blutplasma geworden ist, wenn man das Blutplasma zu 5% und das Gewebswasser zu 45% des Körpergewichts ansetzt. Es ist auch bei der Gesamtbeurteilung der obigen Versuche zu berücksichtigen, daß selbst eine kolloide Harnsäure, falls sie vorhanden wäre, infolge ihrer reversiblen Gleichgewichtseinstellung zur Lösung schnelle Diffusionsfähigkeit zeigt (vgl. v. Schilling[1]).

Man kann demnach nicht behaupten, daß die als übersättigte Lösung injizierte Harnsäure deshalb schlechter ausgeschieden würde, weil sie in kolloider Zustandsform länger im Blut festgehalten würde. Es bleibt somit als nächstliegende Deutung der Versuchsergebnisse die Annahme übrig, daß das Piperazin an sich die Ausscheidung der Harnsäure begünstigt.

Es sind schließlich die niedrigen Ausscheidungswerte als solche zu diskutieren. Nach den Vorstellungen, die sich auf Grund der Mitteilung von Umber und Retzlaff[2]) gebildet haben, erwartet man eine quantitative oder doch annähernd quantitative Ausscheidung der intravenös injizierten Harnsäure beim Normalen in den ersten 48 Stunden nach der Injektion. Man könnte einwenden, daß es sich in meinen Fällen vielleicht nur um eine Verzögerung der Ausscheidung handle, und daß bei Berücksichtigung der Ausscheidungswerte am 2. und 3. Tage nach der Injektion die Gesamtausscheidungswerte günstiger würden. Es wurde schon oben erwähnt, daß die Ausscheidung der als übersättigte Lösung injizierten Harnsäure in den ersten 48 Stunden nur in zwei Fällen nicht abgeschlossen war, in allen übrigen war am 2. und 3. Tage nach der Injektion der Durchschnittswert der Vortage wieder erreicht oder unterschritten. So wurden in Fall 1 in der 49.—96. Stunde 0,034 g, in Fall 4 0,324 g, in Fall 7 0,097 g zuwenig ausgeschieden. Die Ursache ist nicht klar. Man könnte daran denken, daß durch die Injekion urikolytische Vorgänge angeregt, harnsäurezerstörende Fermente mobilisiert oder »aktiviert« wurden und auf diese Weise die Menge der für die Ausscheidung zur Verfügung stehenden endogenen Harnsäure vermindert wurde. Doch sind das bis heute unbewiesene Annahmen. Komplementbindende Antikörper gegen injizierte Harnsäure, die Falkenstein[3]) gefunden zu haben glaubte, gibt es nicht, wie Ströbel[4]) zeigte. Für das harnsaure Piperazin gilt das gleiche. Nach Fortlassung von Fall 5, in welchem es im Anschluß an die Injektion zu fieber-

1) v. Schilling, Annalen der Chemie und Pharmazie Bd. 122, S. 241.

2) Umber und Retzlaff, a. a. O.

3) Falkenstein, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 9.

4) Ströbel, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1912, Bd. XI, S. 112.

haften Erscheinungen gekommen war, bleiben nur drei Fälle, bei denen in der 49.—96. Stunde die Harnsäurewerte noch über dem Mittel der Vortage lagen. Im Fall 1 wurden in der 49.—96. Stunde noch 0,154 g = 30 %, demnach in 96 Stunden 0,454 oder 90,2 % ausgeschieden. Im Fall 7 werden in der 49.—96. Stunde noch 0,098 g = 19,6 %, also in 96 Stunden 0,489 g = 97,8 % ausgeschieden.

Im Fall 11 werden in der 49.—96. Stunde noch 0,059 g = 11,8 % der injizierten Harnsäure oder in 96 Stunden 0,352 g = 70,4 % ausgeschieden. Es haben demnach von 12 nierengesunden Nichtgichtikern — wenn man die Ausscheidung der ersten 4 Tage nach der Injektion berücksichtigt — nur 4 über 80 % der injizierten Harnsäure wieder eliminiert. Berechnet man dagegen die Ausscheidungswerte lediglich für den Injektions- und den auf ihn folgenden Tag, so haben nur 2 den Ausscheidungswert von 80 % überschritten.

Über den Verbleib der nichtausgeschiedenen Harnsäure läßt sich nach den vorliegenden Untersuchungen nichts aussagen. Einen Beweis für eine teilweise urikolytische Zerstörung der nichteliminierten Harnsäure möchte ich in diesen Befunden nicht erblicken. Die Frage der Urikolyse beim Menschen bleibt vorerst offen. Mit Entschiedenheit aber wende ich mich gegen die von Dohrn[1]) versuchte Deutung dieser Erscheinung. Dohrn glaubt, daß man bei Gesunden, bei denen für die Gicht keine klinischen Zeichen zu finden sind, aus der verzögerten Ausscheidung endovenös injizierter Harnsäure gewissermaßen eine latente Gicht oder, wie er sich ausdrückt, einen »Übergang zur Gichtkrankheit« diagnostizieren könne. Ob die Methode der endovenösen Injektion sich zur Differentialdiagnose von gichtischen und nichtgichtischen Erkrankungen weiterhin eignet, müssen umfangreiche Untersuchungen an echten Gichtikern entscheiden. Es muß jedenfalls verlangt werden, daß nach den Erfahrungen an Gesunden der Gichtiker ganz gesetzmäßig die injizierte Harnsäure zum allergrößten Teil retiniere, wenn man diese Erscheinung unter Berücksichtigung der Tatsache daß schon vom gesunden Nichtgichtiker im Mittel nur 50 % wieder ausgeschieden werden, für differentialdiagnostische Zwecke benutzen will.

1) Dohrn, Zeitschr. f. klin. Med. 1912, Bd. 74.

Anhang.

Fall 2.

Behrend: 42 Jahre alt (alte Arthritis des rechten Hüftgelenks).

Behrend erhielt an nachstehenden Tagen folgende Kost: 300 g Brot, 300 g Kartoffelbrei, 200 g Grünkohl, 800 g Milchsuppe, 400 g Kaffee, 30 g Butter, 50 g Marmelade, 1/2 Ei, enthaltend etwa 75 g Eiweiß und etwa 2500 Kalorien.

Datum	Körpergewicht in kg	Urin		N		Harnsäure		Bemerkungen
		Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	%	g	%	g	
3.—4. VII. 1919	61,4	750	1021	0,784	5,880	0,057	0,427	—
4.—5. VII. 1919	61,6	1850	1010	0,560	10,360	0,015	0,278	Mittlere Harnsäureausscheidung vom 4.—8. VII. 0,336 g.
5.—6. VII. 1919	61,7	1500	1011	0,591	8,865	0,021	0,315	
6.—7. VII. 1919	61,5	1450	1010	0,389	5,641	0,026	0,377	
7.—8. VII. 1919	61,0	1230	1008	0,750	9,225	0,027	0,332	
8.—9. VII. 1919	60,6	1400	1010	0,658	9,212	0,027	0,378	
9.—10. VII. 1919	60,0	1100	1012	0,848	9,412	0,048	0,532	Injektion von 0,5 g Ū, 1,0 g Piperazin, 20 ccm Aqua. Ausscheidung am gleichen Tage 0,196 g = 39,2%; Ausscheidung am folgenden Tage 0,219 g = 43,8%; Gesamtausscheidung 0,415 g = 83,0%.
10.—11. VII. 1919	60,4	1500	1018	0,700	10,500	0,037	0,555	—
11.—12. VII. 1919	60,0	1300	1008	0,602	7,826	0,024	0,312	—
12.—13. VII. 1919	60,3	1600	1010	0,462	7,392	0,027	0,432	Injektion von 0,5 g Ū, 50,0 ccm $\frac{KOH}{10}$. Ausscheidung am 12. VII. 0,096 g = 19,2%; am 13. VII. 0,031 g = 6,2%; Gesamtausscheidung 0,127 g = 25,4%.
13.—14. VII. 1919	59,3	750	1014	0,832	6,240	0,049	0,367	—
14.—15. VII. 1919	59,6	1160	1012	0,786	9,117	0,039	0,452	—
15.—16. VII. 1919	59,5	975	1014	0,764	7,449	0,031	0,302	—
16.—17. VII. 1919	59,3	1150	1010	0,647	7,440	0,026	0,309	—

Fall 6.

Brandt: 33 Jahre alt (abgelaufener akuter Gelenkrheumatismus).

Brandt erhielt an nachstehenden Tagen folgende Kost: 1500 g Brot, 300 g Kartoffeln, 600 g Kaffee, 800 g Milchsuppe, 20 g Butter, 1 Ei, 25 g Marmelade, 500 g Spargel, 300 g Selters, enthaltend etwa 148 g Eiweiß und etwa 5000 Kalorien.

Datum	Körpergewicht in kg	Urin		N		Harnsäure		Bemerkungen
		Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	%	g	%	g	
27.—28. X. 1919	54,7	1755	1013	0,426	7,476	0,024	0,421	Mittlere Harnsäureausscheidung vom 27. bis 30. X. 0,387 g.
28.—29. X. 1919	54,4	1615	1010	0,423	6,831	0,022	0,363	
29.—30. X. 1919	—	1385	1015	0,476	6,592	0,026	0,363	
30.—31. X. 1919	55,2	1945	1011	0,342	6,651	0,021	0,401	
31. X.—1. XI. 1919	54,6	1695	1013	0,339	5,766	0,032	0,553	Injektion von 0,5 g $\overline{\text{U}}$, 1,0 g Piperazin, 20 ccm Aqua. Ausscheidung am gleichen Tage 0,100 g = 32,2%; Ausscheidung am folgenden Tage 0,162 g = 32,4%; Gesamtausscheidung 0,328 g = 65,6%.
1.—2. XI. 1919	55,0	1665	1011	0,417	6,943	0,033	0,549	—
2.—3. XI. 1919	55,2	1810	1009	0,375	6,787	0,020	0,366	—
3.—4. XI. 1919	55,3	1810	1010	0,364	6,588	0,021	0,380	—
4.—5. XI. 1919	55,4	1695	1010	0,370	6,272	0,021	0,356	—
5.—6. XI. 1919	56,0	1610	1013	0,350	5,635	0,021	0,340	—
6.—7. XI. 1919	56,2	1985	1012	0,328	6,510	0,020	0,402	Injektion von 0,5 g $\overline{\text{U}}$, 40 ccm $\frac{NaOH}{10}$, 40 ccm Aqua. Ausscheidung am 6. XI. 0,041 g = 8,2%; am 7. XI. 0,020 g = 4,0%; Gesamtausscheidung 0,061 g = 12,2%.
7.—8. XI. 1919	56,4	1915	1012	0,283	5,419	0,019	0,381	—
8.—9. XI. 1919	56,7	2100	1010	0,272	5,712	0,013	0,268	—
9.—10. XI. 1919	56,0	1900	1011	0,316	6,004	0,014	0,264	—

Fall 11.

Ochs: 57 Jahre alt (Präperitoneales Lipom).

Ochs erhielt an nachstehenden Tagen folgende Kost: 60 g Butter, 400 g Kartoffelbrei, 900 g Haferflocken, 300 g Kompott, 100 g Zucker, 300 g Brot, enthaltend etwa 130 g Eiweiß und etwa 5400 Kalorien.

Datum	Körpergewicht in kg	Urin Menge in ccm	Urin Spezifisches Gewicht	N %	N g	Harnsäure %	Harnsäure g	Bemerkungen
—	—	2450	1007	—	—	—	—	—
26.—27. V. 1919	—	2400	1003	—	—	—	—	—
27.—28. V. 1919	60,0	2400	1003	0,353	8,472	0,018	0,430	—
28.—29. V. 1919	—	2250	1006	0,426	9,585	0,023	0,507	—
29.—30. V. 1919	59,0	1250	1010	0,731	9,137	0,035	0,438	—
30.—31. V. 1919	59,0	1850	1005	0,487	9,0095	0,021	0,388	—
—	—	—	—	0,5	—	—	—	—
31. V.—1. VI. 1919	59,0	1975	1006	0,54	10,665	0,027	0,733	Injektion von 0,5 g $\overline{\text{U}}$, 1,0 g Piperazin, 25 ccm Aqua. Ausscheidung am gleichen Tage 0,293 g = 58,6 %; am folgenden Tage 0.
1.—2. VI. 1919	59,4	1925	1004	0,4	7,70	0,018	0,346	—
2.—3. VI. 1919	59,7	2200	1004	0,367	8,074	0,016	0,352	—
3.—4. VI. 1919	59,8	1650	1005	0,434	7,161	0,023	0,379	Injektion von 0,5 g $\overline{\text{U}}$, 30 ccm $\frac{NaOH}{10}$, 70 ccm Aqua. Ausscheidung am gleichen Tage 0, am 4.—5. VI. 0,073 g = 14,6 %.
4.—5. VI. 1919	59,8	2050	1007	0,498	10,209	0,025	0,513	—
5.—6. VI. 1919	59,5	1950	1006	0,608	11,856	0,020	0,390	—
6.—7. VI. 1919	59,5	1950	1006	0,504	9,828	0,017	0,330	—

XXII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

Über den Angriffspunkt der Blutdrüsenhormone bei der Wärmeregulation.

Weitere Untersuchungen an Winterschläfern.

Von

Dr. med. et phil. nat. Leo Adler,

Privatdozent.

Inhaltsübersicht.

---

1. Einleitung.

Vor kurzem konnte ich zeigen[1]), daß die Schilddrüse und wahrscheinlich auch andere endokrine Organe eine größere Bedeutung für die Wärmeregulation besitzen, als man bisher annahm, indem ich den Winterschlaf, also jenen Zustand, wo bei Warmblütern die normale Wärmeregulation ausgeschaltet ist, in engsten Zusammenhang mit der Schilddrüsenfunktion brachte. Injizierte ich winterschlafenden Igeln Extrakte — auch eiweißfreie — aus Schilddrüsen, so nahm

1) Leo Adler, Schilddrüse und Wärmeregulation (Untersuchungen an Winterschläfern). Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1920, Bd. 86.

nach 1—1½ Stunden die Atemfrequenz stark zu, und unter schnellem Ansteigen der Temperatur zur sommerlichen Höhe erwachten die Tiere nach einiger Zeit und liefen munter umher. Ähnlich wie Schilddrüsenextrakte wirkten Auszüge aus der Thymus sowie Adrenalin und verschiedene proteinogene Amine. Unwirksam waren Extrakte aus dem Pankreas, der Epiphyse und der Mamma.

Es mußte von großem Interesse sein, den Angriffspunkt der Blutdrüsenhormone kennen zu lernen. Da das Schilddrüsenextrakt auch wirksam war, wenn es einem Igel injiziert wurde, dessen Wärmezentrum durch Antipyrin in seiner Erregbarkeit herabgesetzt war, während es nur ganz unvollkommen auf einen mit Chinin vorbehandelten Igel einwirkte, so vermutete ich bereits damals, daß die Inkrete der einzelnen Organe nicht etwa die Erregung oder die Erregbarkeit des Wärmezentrums, »seinen Tonus« regulieren, sondern daß die Hormone nur an den peripheren Stätten des Verbrauchs die Oxydationsprozesse anregen oder vielleicht überhaupt erst möglich machen.

Die im Jahre 1919 angestellten Antipyrin- und Chininversuche waren aber, wie ich schon in meiner vorigen Mitteilung betonte, sehr wenig zahlreich und nicht einwandfrei. Ich besaß vor allem auch keine Beweise dafür, daß das Wärmezentrum wirklich durch Antipyrin so vollkommen ausgeschaltet war, daß es durch das Schilddrüsenextrakt nicht mehr beeinflußt werden konnte. Dieser Forderung konnte nur entsprochen werden durch operative Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation. So werden wir uns denn in der folgenden Mitteilung zunächst mit der Frage befassen, wie Blutdrüsenhormone und proteinogene Amine auf winterschlafende Igel wirken, denen durch Exzisionen im Gehirn oder durch quere Durchtrennung des Rückenmarkes oberhalb des ersten Dorsalsegmentes das Wärmeregulationsvermögen genommen ist.

Aber an noch etwas Weiteres mußte gedacht werden: Bereits im Jahre 1914 konnte Isenschmid[1]) von Versuchen berichten, in denen er Kaninchen durch operativen Eingriff die zentrale Wärmeregulation ausgeschaltet hatte und bei denen er dann durch Injektionen von Tetrahydo-β-Naphthylamin trotzdem den Gesamtstoffwechsel regelmäßig sehr erheblich steigern konnte. Er nahm deshalb an, daß die Stoffwechselsteigerung durch eine Einwirkung des Giftes auf den peripheren Sympathikus, vielleicht die Sympathikusendigungen, hervorgerufen werde. Auch für das Adrenalinfieber, vielleicht auch für das thyreotoxische liege die Annahme nahe, daß es infolge einer

1) R. Isenschmid, Über das durch Naphthylaminderivate erzeugte Fieber. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 31.

peripheren Beeinflussung zustandekomme. Wir mußten also auch festzustellen versuchen, ob unsere Blutdrüsenextrakte auf den peripheren Sympathikus wirkten oder nicht und ob sie unwirksam würden, wenn der Sympathikus einer Erregung nicht mehr zugängig ist. Es war nötig, den Sympathikus unerregbar zu machen und dann zu versuchen, wie die Blutdrüsenhormone wirkten. Hierzu benutzte ich Ergotoxin. Von diesen Versuchen wird im zweiten Teil der vorliegenden Mitteilung zu sprechen sein.

2. Die Wirkung von Blutdrüsenextrakten und proteinogenen Aminen auf winterschlafende Igel mit operativ ausgeschalteter zentraler Wärmeregulation.

Die Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation haben wir auf zweierlei Art vorgenommen: durch Exzisionen im Gehirn und durch quere Durchtrennung des Rückenmarkes oberhalb des ersten Dorsalsegmentes. Bei den Gehirnoperationen hielten wir uns streng an die Methoden, die Isenschmid und Krehl[1]) und Isenschmid und Schnitzler[2]) angegeben haben. Es ist natürlich beim Winterschläfer leichter jene Operationen vorzunehmen als beim wachen Tier. Vor allem hat man offenbar viel weniger Schwierigkeiten die Tiere genügend lange Zeit am Leben zu erhalten, und irgend eine Nachbehandlung ist in keiner Weise notwendig. Die Tiere wurden sofort nach der Operation in heugefüllten Kisten untergebracht und bei der gleichen Temperatur gehalten wie vor der Operation. Ein Füttern der Tiere ist selbstverständlich nicht nötig. Erschwert wird das Arbeiten mit Igeln nur dadurch, daß die Tiere verhältnismäßig klein sind. Aber mit einiger Übung gelang es mir schließlich leicht, so zu operieren, daß die Tiere genügend lange lebten, obgleich die nach dem Tode vorgenommene Besichtigung der mit Formalin fixierten Gehirne ergab, daß jene Stellen des Gehirns auch wirklich entfernt waren, ohne welche nach den Erfahrungen der genannten Autoren eine zentrale Wärmeregulation ausgeschlossen werden mußte. Von unseren winterschlafenden Igeln, die zwischen 260 und 550 g wogen, überlebte ein Tier die Operation nur 1 Tag. Die Mehrzahl lebte viel länger, und zwar starb je ein Igel erst am 6., 7., 12., 14., 18. und 22. Tage nach der Operation. In den Versuchen wurden die

1) R. Isenschmid und L. Krehl, Über den Einfluß des Gehirns auf die Wärmeregulation. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 70.

2) R. Isenschmid und W. Schnitzler, Beitrag zur Lokalisation des der Wärmeregulation vorstehenden Zentralapparates im Zwischenhirn. Ebenda 1914, Bd. 76.

gleichen Extrakte benutzt, von denen ich schon im Winter zuvor gebraucht hatte, und sie wurden nur bei solchen Tieren probiert, welche die Operation schon mindestens 3 Tage überlebt hatten, um nach Möglichkeit auszuschließen, daß nicht Versuchstiere benutzt wurden, die durch die Operation zu stark geschädigt waren. Gerade so wie normale winterschlafende Igel konnten auch die operierten Tiere mehrmals zu Versuchen benutzt werden. Es wurde dann zwischen zwei Versuche jedesmal ein Intervall von 3—4 Tagen gelegt. Die Resultate, welche ich bei den operierten Tieren erhielt, waren durchaus einheitlich. Ich kann mich deshalb darauf beschränken, einige der wichtigsten Versuchsprotokolle wiederzugeben:

Versuch 1 (operierter Igel Nr. 3).

Igel von 380 g Gewicht befindet sich seit längerer Zeit in einer heugefüllten Kiste bei einer Außentemperatur von etwa 5°. Am 21. I. 1920 wurde er nach der Methode von Isenschmid und Krehl[1]) operiert. Die Temperatur betrug unmittelbar nach der Operation 6,5°. Atmung schwach, aber recht bald trat eine wesentliche Erholung ein. Das Tier rollte sich allmählich wieder zusammen, die Atmung wurde regelmäßig und wieder normal tief. In diesem Zustand befand sich der Igel bis zum 26. I. An diesem Tage wurde ihm um 10^h 55′ a. m. 1,0 ccm Schilddrüsenextrakt[2]) subkutan beigebracht. Atmung und Temperatur verhielten sich nun folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
10^h 55′ a. m.	8	6,2
12^h 05′ p. m.	18	8,0
12^h 40′ p. m.	32	22,2
1^h 20′ p. m.	30	27,6
2^h 05′ p. m.	26	22,0
5^h 10′ p. m.	21	20,5

Am nächsten Tage war die Temperatur wieder auf 6,5° gesunken, und die Atmung war wieder langsam und oberflächlich. So blieb das Tier bis zum 2. II., wo es tot aufgefunden wurde. Eine Todesursache konnte bei der Sektion nicht festgestellt werden.

Versuch 2 (operierter Igel Nr. 4).

Igel von 520 g Gewicht befindet sich seit längerer Zeit bei einer Außentemperatur von etwa 5°. Am 24. I. 1920 wurde er nach der

1) R. Isenschmid und L. Krehl, a. a. O.
2) Siehe Leo Adler 1920, S. 192, Extrakt Nr. 2.

Methode von Isenschmid und Krehl[1]) operiert. Unmittelbar nach der Operation betrug die Temperatur 7,0°; das Tier ist stark angegriffen, erholt sich aber sehr schnell. Es verbleibt bis zum 28. I. in seiner Kiste. An diesem Tage wird ihm um $10^h\ 30'$ a. m. subkutan 1,0 ccm Schilddrüsenextrakt[2]) injiziert. Atmung und Temperatur verhielten sich folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
$10^h\ 30'$ a. m.	6	7,0
$11^h\ 55'$ a. m.	22	14,0
$12^h\ 45'$ p. m.	40	31,5
$1^h\ 30'$ p. m.	30	30,0
$2^h\ 20'$ p. m.	26	28,0
$4^h\ 15'$ p. m.	20	25,5

Am nächsten Tage war die Temperatur wieder auf 6,5° gesunken; die Atmung war wieder langsam und sehr oberflächlich. Das Tier verblieb dann, ohne daß irgendwelche Veränderungen an ihm wahrzunehmen waren, bis zum 2. II. in seiner Kiste. An diesem Tage wurde an ihm angestellt der

Versuch 3 (operierter Igel Nr. 4).

Es wurden dem Igel um $9^h\ 55'$ a. m. subkutan 1,0 ccm Pankreasextrakt[3]) injiziert. Atmung und Temperatur verhielten sich folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
$9^h\ 55'$ a. m.	8	7,0
$11^h\ 25'$ a. m.	10	7,5
$12^h\ 05'$ p. m.	8	7,0
$12^h\ 45'$ p. m.	9	7,0
$1^h\ 55'$ p. m.	10	7,5
$2^h\ 50'$ p. m.	9	7,5

Das Tier zeigte also keinerlei Veränderungen, und auch am nächsten Tage war es kalt und verhielt sich vollkommen normal. Am 5. II. wurde an dem gleichen Tier angestellt der

Versuch 4 (operierter Igel Nr. 4).

Es wurden dem Igel um $10^h\ 20'$ a. m. subkutan 0,2 ccm einer salzsauren Suprareninlösung (1 : 1000) injiziert, worauf sich Atmung und Temperatur folgendermaßen verhielten:

1) R. Isenschmid und L. Krehl, a. a. O.
2) Siehe Leo Adler 1920, S. 192, Extrakt Nr. 2.
3) Siehe Derselbe, Ebenda, Extrakt Nr. 7.

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
$10^h\ 20'$ a. m.	6	6,5
$11^h\ 50'$ a. m.	14	10,5
$12^h\ 30'$ p. m.	42	25,0
$1^h\ 10'$ p. m.	36	32,5
$2^h\ 20'$ p. m.	24	30,0
$4^h\ 10'$ p. m.	16	22,0

Am nächsten Tage war die Atmung wieder langsam und oberflächlich; die Temperatur betrug 6,0°. Der Igel lebte dann, ohne daß er irgendwelche Veränderungen erkennen ließ, in seiner Heukiste, wo er am 11. II. tot aufgefunden wurde. Die Sektion ließ keine Todesursache erkennen.

Versuch 5 (operierter Igel Nr. 5).

Igel von 490 g Gewicht befindet sich bei einer Außentemperatur von etwa 5°. Am 26. I. 1920 betrug die Eigentemperatur des Tieres 7,2°. An diesem Tage wurde er nach der Methode von Isenschmid und Schnitzler[1]) operiert. Schnelle postoperative Erholung. Temperatur bleibt dauernd niedrig, Atmung langsam und oberflächlich. Am 31. I. wurde dem Tier um $10^h\ 05'$ a. m. 1,0 ccm Schilddrüsenextrakt[2]) subkutan injiziert. Atmung und Temperatur verhielten sich folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
$10^h\ 05'$ a. m.	7	7,0
$11^h\ 35'$ a. m.	20	14,5
$12^h\ 20'$ p. m.	42	22,0
$1^h\ 10'$ p. m.	46	28,5
$2^h\ 05'$ p. m.	32	27,0
$4^h\ 15'$ p. m.	22	22,0

Am folgenden Tage war die Temperatur auf 7,2° gesunken, die Atmung war wieder oberflächlich, Zahl der Atemzüge betrug 8 pro Minute. Bei dauernd niedriger Eigentemperatur verblieb das Tier ohne weitere Eingriffe bis zum 5. II. An diesem Tage wurden ihm um $10^h\ 25'$ a. m. 1,0 ccm Epiphysenextrakt[3]) injiziert. In diesem

Versuch 6 (operierter Igel Nr. 5)

verhielten sich die Atmung und Temperatur folgendermaßen:

1) R. Isenschmid und W. Schnitzler, a. a. O.
2) Siehe Leo Adler 1920, S. 192, Extrakt Nr. 1.
3) Siehe Derselbe, Ebenda, Extrakt Nr. 9.

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
10h 25′ a. m.	8	6,5
11h 10′ a. m.	7	7,0
12h 55′ p. m.	8	6,8
1h 40′ p. m.	7	6,5
2h 10′ p. m.	7	6,8
4h 25′ p. m.	8	7,0

In den folgenden Tagen hielt sich die Temperatur auf der niedrigen Höhe, die Atmung blieb langsam und oberflächlich, und das Tier zeigte keinerlei Besonderheiten. Es verblieb in seiner Heukiste, bis an ihm am 10. II. der folgende

Versuch 7 (operierter Igel Nr. 5)

angestellt wurde. Es wurde ihm an diesem Tage um 10h 45′ a. m. subkutan 0,01 Phenyläthylaminchlorhydrat + 0,01 Oxyphenyläthylaminchlorhydrat, gelöst in 1,0 ccm Wasser, injiziert. Temperatur und Atmung verhielten sich folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
10h 45′ a. m.	7	7,0
12h 15′ p. m.	20	14,0
1h 10′ p. m.	42	29,5
2h 15′ p. m.	30	28,5
3h 45′ p. m.	22	27,0
5h 10′ p. m.	16	22,5

Am folgenden Tage war die Temperatur auf 6,5° gesunken, die Atmung war langsam und oberflächlich. So blieb das Tier, ohne daß es irgendwelche Veränderungen zeigte, bis zum 17. II., wo es tot aufgefunden wurde. Die Sektion ließ eine Todesursache nicht erkennen.

Wie schon erwähnt, haben wir bei winterschlafenden Igeln auch eine Ausschaltung der wärmeregulierenden Zentren durch quere Durchtrennung des Rückenmarkes oberhalb des ersten Dorsalsegmentes vorgenommen und auf diese Tiere dann Blutdrüsenextrakte und proteinogene Amine einwirken lassen. Auch bei diesen Versuchen waren die Resultate im allgemeinen recht einheitlich. Es genügt deshalb, ein besonders prägnantes Protokoll anzuführen.

Versuch 8 (opererierter Igel Nr. 7).

Einem Igel von 550 g, der bei einer Außentemperatur von etwa 5° seinen Winterschlaf hielt, wurde am 28. I. nach der Methode von Freund

und Strasmann[1]) das Rückenmark in der Gegend des 5. Zervikalsegmentes durchschnitten. Nach der Operation schnelle Erholung. Das Tier wird in seine Heukiste zurückgebracht und läßt in den nächsten Tagen keine Besonderheiten erkennen. Die Atmung ist langsam und oberflächlich. Die Temperatur bewegt sich um eine mittlere Höhe von 7°. Am 2. II. wird dem Igel um $10^h\,10'$ a. m. 1,0 ccm Schildrüsenextrakt[2]) injiziert. Atmung und Temperatur verhielten sich danach folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
$10^h\,10'$ a. m.	8	7,5
$11^h\,40'$ a. m.	19	14,0
$12^h\,30'$ p. m.	47	22,5
$12^h\,55'$ p. m.	32	26,5
$2^h\,10'$ p. m.	18	25,0
$4^h\,15'$ p. m.	16	21,5

Am nächsten Tage war die Temperatur wieder auf 7,0° gesunken, die Atmung war langsam und oberflächlich. Das Tier verblieb nun die nächsten Tage bei dauernd niedriger Außentemperatur (etwa 5°), ohne daß es irgendwelche Besonderheiten zeigte, in seiner Heukiste, bis es am 7. II. zu dem

Versuch 9 (operierter Igel Nr. 7)

benutzt wurde. Es wurden ihm um $9^h\,50'$ a. m. 1,0 Mammaextrakt[3]) subkutan injiziert. Darauf verhielten sich Atmung und Temperatur folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
$9^h\,50'$ a. m.	8	7,5
$11^h\,15'$ a. m.	9	7.5
$12^h\,10'$ p. m.	7	7,0
$1^h\,15'$ p. m.	9	8,0
$2^h\,30'$ p. m.	8	7,5
$4^h\,10'$ p. m.	8	7,0

Auch in den folgenden Tagen blieb die Temperatur niedrig, und die Atmung war langsam und oberflächlich. Am 12. II. wurde an demselben Tier der

Versuch 10 (operierter Igel Nr. 7)

angestellt. Es wurden dem Tier um $10^h\,20'$ a. m. subkutan 0,01 Phenyläthylaminchlorhydrat + 0,01 Oxyphenyläthylaminchlorhydrat,

1) H. Freund und R. Strasmann, Zur Kenntnis des nervösen Mechanismus der Wärmeregulation. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 69.

2) Siehe Leo Adler 1920, S. 192, Extrakt Nr. 1.

3) Siehe Derselbe, Ebenda, Extrakt Nr. 8.

gelöst in 1,0 ccm Wasser, injiziert. Temperatur und Atmung verhielten sich darauf folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
10^h 20′ a. m.	7	8,0
11^h 40′ a. m.	16	16,5
12^h 30′ p. m.	42	24,0
12^h 50′ p. m.	34	25,5
1^h 40′ p. m.	20	23,0
2^h 15′ p. m.	14	20,5

Am nächsten Tage war die Temperatur wieder auf 7,5° gesunken, und die Atmung war langsam und oberflächlich. In der nächsten Zeit ließ der Igel, der dauernd Temperaturen zeigte, die sich um 7° bewegten, keinerlei Veränderungen erkennen, bis er am 22. II. morgens tot aufgefunden wurde. Die Sektion ließ eine sichere Todesursache nicht erkennen.

3. Die Wirkung von Blutdrüsenextrakten und proteinogenen Aminen auf ergotoxinbehandelte winterschlafende Igel.

Schon in der Einleitung (s. S. 407) wurde auf die Untersuchungen Isenschmids[1]) hingewiesen, der bei Kaninchen durch operative Eingriffe die zentrale Wärmeregulation ausgeschaltet hatte und trotzdem durch Injektionen von Tetrahydro-β-Naphtylamin den Gesamtstoffwechsel regelmäßig sehr erheblich steigern konnte. Neuerdings hat Isenschmid[2]) von weiteren ausgedehnten Versuchen berichtet, in denen er bei Kaninchen die Wärmeregulation ausschaltete und die dann trotzdem sowohl bei Vergiftung mit Tetrahydro-β-Naphtylamin als auch bei Infektion mit Schweinerotlaufbazillen eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäureausscheidung, also eine Erhöhung des Energieumsatzes erkennen ließen. Da die Wirkung des Tetrahydro-β-Naphtylamins sich vor allem in starken Reizen auf das vegetative Nervensystem, namentlich den peripheren Sympathikus äußert, nimmt er als wahrscheinlich an, daß auch die bedeutsame Steigerung des Gesamtstoffwechsels, welche das Gift bei Tieren mit operativer Ausschaltung der vegetativen Zentren hervorruft, durch Reizung des peripheren sympathischen Nervensystems verursacht

1) R. Isenschmid, a. a. O.

2) Derselbe, Über die Wirkung der die Körpertemperatur beeinflussenden Gifte auf Tiere ohne Wärmeregulation. II. Mitteilung. Tetrahydro-β-Naphthylamin und Schweinerotlaufbazillen, mit Bemerkungen über Adrenalin, Kokain und Coffein. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1920, Bd. 85.

wird. Isenschmid läßt es hierbei zunächst dahingestellt sein, ob der N. sympathicus hierbei direkt auf die Stätten des Stoffwechsels, z. B. die Muskeln, wirkt, oder aber »ob er zunächst etwa Drüsen mit innerer Sekretion, z. B. die Schilddrüse beeinflußt und so nur unmittelar auf den Stoffwechsel einwirkt, oder ob verschiedene Vorgänge gleichzeitig im Spiele sind«. Die Ausschaltung des ganzen Sympathikus war in operativer Weise nicht möglich. Ich versuchte aber, die erregende Wirkung, die verschiedene Gifte und Inkrete auf den Sympathikus haben, dadurch — wenigstens zeitweise — aufzuheben, daß ich meinen Versuchsigeln intravenös vor dem Versuch Ergotoxinum phosphoricum injizierte, das Herr Prof. Dr. G. Barger aus Edingburgh unserem Institute zu übersenden die große Liebenswürdigkeit hatte und für das ihm auch an dieser Stelle verbindlichster Dank ausgesprochen sei. Nach den Untersuchungen von Dale[1]) lähmt ja Ergotoxin bei genügend starker Dosierung nach schnell vorübergehender anfänglicher Erregung der Vasokonstriktorenendigungen elektiv alle fördernden sympathischen Nerven, der Blutdruck sinkt, und die Injektion von Adrenalin führt jetzt noch zu einer weiteren Blutdrucksenkung. Es entsteht das Phänomen der vasomotorischen Umkehr im Sinne Dales. Man mußte also annehmen, daß Ergotoxin auch jene Gifte unwirksam macht, welche normalerweise durch Erregung des Sympathikus zu gesteigerter Wärmebildung führen müßten. Bei dieser Ergotoxinbehandlung der Versuchsigel mußte allerdings berücksichtigt werden, wie lange die lähmende Wirkung auf den Sympathikus bestehen bleibt. Nach Vorversuchen an Meerschweinchen und Kaninchen hatte sich ergeben, daß die lähmende Wirkung nicht von langer Dauer ist. Bei einem Kaninchen von 800 g Gewicht fand ich zunächst, daß die umkehrende Wirkung von 15 mg intravenös injizierten Ergotoxins nach $1^3/_4$ Stunde bereits abgeklungen war, da eine zu dieser Zeit intravenös injizierte Suprareninmenge von 0,05 mg eine beträchtliche Blutdrucksteigerung herbeiführte. Weitere Untersuchungen, die sich genauer mit der Frage befaßten, wie lange eine Ergotoxinwirkung — nachgewiesen am Verhalten des Blutdrucks auf Adrenalininjektion hin — bestehen bleibt, ergaben dann, daß die intravenöse Injektion von 12 mg Ergotoxin. phosphoric. bei einem 820 g schweren Kaninchen ziemlich genau etwa 45—50 Minuten bestehen bleibt. Nach 55 Minuten bewirkt die Injektion von 0,05 mg Adrenalin bereits eine deutliche, wenn auch nicht sehr starke Blutdrucksteigerung. Bei Meerschweinchen fand sich ein ganz

1) H. H. Dale, On some physiological actions of ergot. Journal of Physiology 1906, Bd. 34, S. 163.

ähnliches Verhalten. Länger jedoch hielt die Ergotoxinwirkung bei winterschlafenden Igeln an. Diese Tiere vertragen nicht nur höhere Ergotoxindosen als nicht winterschlafende Warmblüter, sondern das Gift wird im Organismus der kälteruhenden Igel offenbar auch langsamer zerstört und bleibt wohl aus diesem Grunde länger wirksam. Diesbezügliche Versuche ergaben, daß 12 mg intravenös injizierten Ergotoxins bei einem winterschlafenden Igel von 580 g noch nach 90—95 Minuten eine Adrenalin-Blutdrucksenkung hervorrufen; nach etwa 100 Minuten bleibt Adrenalin wirkungslos, dann aber verschwindet die Wirkung des Ergotoxins schnell, und nach 105 Minuten bewirken 0,05 mg Adrenalin eine deutliche Blutdruckerhöhung. Wenn wir in unseren Versuchen also den Sympathikus durch Ergotoxin unerregbar machen und dabei das Verhalten des Blutdruckes auf Adrenalininjektion hin als Indikator gelten lassen wollten, so durften wir nur mit einer Wirkungsdauer von etwa $1^1/_2$ Stunden rechnen und mußten deshalb nach Ablauf dieser Zeit durch erneute intravenöse Injektion von Ergotoxin die Erregbarkeit des Sympathikus noch auf weitere Zeit zu hemmen suchen. Ich verfüge über 4 Versuche, in denen ich Schilddrüsenextrakte, Thymusextrakt und die Kombination von Phenyläthylamin und Oxyphenyläthylamin prüfte, die alle ganz dasselbe Resultat hatten und von denen ich einen anführe:

Ergotoxinversuch Nr. 2 (9. II. 1920).

Igel von 520 g Gewicht hält bei einer Außentemperatur von etwa 5° seinen Winterschlaf. Die Rektaltemperatur des Tieres bewegte sich in den letzten Tagen vor dem Versuch um eine mittlere Höhe von 7°. Am 9. II. 9^h 30′ a. m. bekam der Igel intravenös (Jugularis) 15 mg Ergotoxin. phosphor. Die nur zentimetergroße Schnittwunde wird durch eine Knopfnaht schnell geschlossen. Die Rektaltemperatur beträgt jetzt 7,2°, die Atmungsfrequenz 10 pro Minute. Um 9^h 40′ a. m. subkutane Injektion von 1,0 ccm 100%igen eiweißfreien Schilddrüsenextraktes. Um 10^h 55′ a. m. ist die Temperatur des Igels, der immer nur für einige Minuten aus seiner Kiste herausgenommen wurde, auf 18° gestiegen, die Atmungsfrequenz beträgt 24 pro Minute. Unmittelbar nach der Messung werden dem Igel aufs neue intravenös 15 mg Ergotoxin injiziert und das Tier darauf sofort in seine Kiste zurückgebracht. Um 11^h 50′ a. m. beträgt die Temperatur 25,5°, die Atmung 38 pro Minute. Um 12^h 5′ p. m. ist sie auf 26,5° gestiegen, während die Atmung auf 32 pro Minute gefallen ist. Um 12^h 20′ p. m. ist die Temperatur bereits wieder etwas gesunken; sie beträgt nur noch 24,5°; die Atmung hat sich sehr beruhigt, die Frequenz pro Minute ist nur noch 16. Um nun sicherzustellen, daß der Sympathikus unerregbar, er also nicht Angriffspunkt des Schilddrüsenhormons sein kann, wurde der Igel schnell enthirnt, künstlich ventiliert und der Blutdruck registriert. Um 12^h 25′ p. m. wurden ihm intravenös

0,05 mg Suprarenin. hydr. injiziert: es ergab sich eine beträchtliche Senkung des Blutdruckes, wodurch bewiesen scheint, daß die Erhöhung der Rektaltemperatur von 7,2 auf 26,5° durch die Injektion des Schilddrüsenextraktes eintrat, obwohl der Sympathikus unerregbar war, das Schilddrüsenhormon auf ihn also nicht wirken konnte. Der Übersichtlichkeit halber seien die Einzelheiten des Versuchs in der folgenden Tabelle noch einmal zusammengestellt:

Zeit	Rektaltemperatur in °	Atemzüge pro Minute	Bemerkungen
9h 30′ a. m.	7,2	10	Intravenöse Injektion von 15 mg Ergotoxin. phosphor.
9h 40′ a. m.	—	—	Subkutane Injektion von 1,0 ccm Schilddrüsenextrakt.
10h 55′ a. m.	18,0	24	Intravenöse Injektion von 15 mg Ergotoxin. phosphor.
11h 50′ a. m.	25,5	38	—
12h 05′ p. m.	26,5	32	—
12h 20′ p. m.	24,5	16	Enthirnung, künstliche Ventilation, Registrierung des Blutdrucks.
12h 25′ p. m.	—	—	Injektion von 0,05 mg Suprarenin. hydr. intravenös: Blutdrucksenkung.

4. Die Wirkung von Blutdrüsenextrakten auf winterschlafende, ergotoxinbehandelte Igel mit operativ ausgeschalteter zentraler Wärmeregulation.

Nachdem es gelungen war, die Wirkung von Blutdrüsenextrakten auf ergotoxinbehandelte Igel und auf solche Tiere zu beobachten, bei denen operativ die zentrale Wärmeregulation ausgeschaltet war, mußte es verlockend sein, beide Eingriffe zu kombinieren und Blutdrüsenextrakte solchen winterschlafenden Igeln zu injizieren, bei denen operativ die zentrale Wärmeregulation ausgeschaltet war und die außerdem noch unter dem Einflusse des sympathikushemmenden Ergotoxins standen. Auf diese Weise schien es noch besser möglich zu sein, den Angriffspunkt der Blutdrüsenhormone zu lokalisieren und noch sicherer einen nervösen Angriffspunkt — sei es einen zentralen oder peripheren — für die Inkrete auszuschließen. Denn nach Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation war — namentlich im Hinblick auf die erwähnten Versuche Isenschmids — immer noch eine Einwirkung der Inkrete auf den Sympathikus, nach Lähmung dieses durch Ergotoxin war umgekehrt immer noch eine Beeinflussung des Wärmehaushaltes durch zentrale Einwirkung denkbar. Von vornherein war ja die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß zentrale und

periphere Einwirkung bis zu einem gewissen Grade vikariierend für einander eintreten können, und nur durch Ausschaltung beider Faktoren konnte meine Vermutung noch wahrscheinlicher gemacht werden, daß die Blutdrüsenhormone — in gewisser Weise unabhängig von nervöser Wirkung — nur an den peripheren Stätten des Verbrauchs die Oxydationsprozesse anregen oder vielleicht überhaupt erst möglich machen. Die Versuche, deren ich zwei wohlgelungene verzeichnen kann, wurden in der Weise ausgeführt, daß ich 3—4 Tage vor dem Versuch dem betreffenden winterschlafenden Versuchsigel das Wärmezentrum nach der Methode von Isenschmid und Krehl[1]) zerstörte und das Tier dann am Versuchstage den gleichen Prozeduren unterwarf, wie ich sie soeben (unter 3) ausführlich dargestellt habe. Von den beiden Versuchen sei einer wiedergegeben:

Kombinationsversuch von zentraler Wärmeausschaltung und Ergotoxinbehandlung Nr. 2 (12.—17. II. 1920).

Igel von 505 g Gewicht hält bei einer Außentemperatur von etwa 5° seinen Winterschlaf. Die Rektaltemperatur des Tieres schwankte vom 5.—10. II. zwischen 5,5 und 7,5°. Am 10. II. 9^h 55′ a. m. wurde dem Igel das Wärmezentrum nach der Methode von Isenschmid und Krehl[1]) zerstört. Nach der Operation schnelle Erholung. Bis zum 14. II. blieb die Temperatur dauernd niedrig und bewegte sich um eine mittlere Höhe von etwa 6,5°. Am 14. II. 10^h 00′ a. m. wurden dem Igel durch die Jugularis 15 mg Ergotoxin. phosphor. injiziert und wurde die kleine Schnittwunde durch eine Naht schnell geschlossen. Die Rektaltemperatur betrug einige Minuten nach der Injektion 7,0°, die Zahl der Atemzüge 12 in der Minute. Um 10^h 10′ a. m. subkutane Injektion von 1,0 ccm 100%igen eiweißfreien Schilddrüsenextraktes. Der Igel wird unmittelbar nach der Injektion in die Kälte zurückgebracht. Um 11^h 30′ a. m. ist die Rektaltemperatur des Igels auf 16° gestiegen, die Zahl der Atemzüge beträgt 20 pro Minute. Unmittelbar nach der Messung wurden dem Tier aufs neue intravenös 15 mg Ergotoxin. phosphor. injiziert und das Tier sofort wieder in die Kälte zurückgebracht. Um 12^h 20′ p. m. ist die Rektaltemperatur auf 24,5°, die Atemfrequenz auf 30 gestiegen. Um 12^h 30′ p. m. beträgt die Rektaltemperatur 26,0°, die Atemfrequenz 32. Um 12^h 45′ p. m. ist die Temperatur auf 23,5°, die Atemfrequenz auf 30 gesunken. Das Tier hat die unter dem Einfluß der Schilddrüsenwirkung erreichte maximale Temperatur also schon nicht mehr; die Temperatur ist am Sinken, die Atmung wird langsamer; die Schilddrüsenwirkung ist am Abklingen. Deshalb wird der Igel schnell enthirnt und künstlich ventiliert. Sein Blutdruck wurde registriert, und um 12^h 55′ p. m. wurde festgestellt, daß intravenöse Injektion von 0,05 mg Suprarenin. hydr. eine beträchtliche Blutdrucksenkung hervorruft. Die Einzelheiten des Versuches

1) R. Isenschmid und L. Krehl, a. a. O.

seien der Übersichtlichkeit halber in der folgenden Tabelle noch einmal zusammengestellt:

Zeit	Rektal-temperatur in °	Atemzüge pro Minute	Bemerkungen
10. II. 1920 9h 55′ a. m.	6,5	8	Ausschaltung der wärmeregulierenden Zentren nach Isenschmid und Krehl.
11.–13. II. 1920	etwa 6,5	8—10	Keine Besonderheiten.
14. II. 1920 10h 00′ a. m.	7,0	12	Intravenöse Injektion von 15 mg Ergotoxin. phosphor.
10h 10′ a. m.	—	—	Subkutane Injektion von 1,0 ccm Schilddrüsenextrakt.
11h 30′ a. m.	16,0	20	Intravenöse Injektion von 15 mg Ergotoxin. phosphor.
12h 20′ p. m.	24,5	30	—
12h 30′ p. m.	26,0	32	—
12h 45′ p. m.	23,5	30	Enthirnung. Künstliche Ventilation. Registrierung des Blutdrucks.
12h 55′ p. m.	—	—	Injektion von 0,05 mg Suprarenin. hydr. intravenös: Blutdrucksenkung.

5. Analyse der Resultate.

Wenn wir die Ergebnisse der verschiedenartigen Versuchsreihen zusammenfassend überblicken, so tritt sowohl in den Versuchen, wo gewisse Blutdrüsenextrakte und proteinogene Amine auf winterschlafende Igel mit ausgeschalteter zentraler Wärmeregulation oder ergotoxingehemmter Sympathikuserregbarkeit oder auf solche kälteruhende Igel einwirkten, die neben operativ zerstörtem Wärmezentrum einen ergotoxingelähmten Sympathikus besaßen, einheitlich die Tatsache hervor, daß alle diese Tiere auf Injektion von Schilddrüsenextrakt hin unter lebhafter Beschleunigung der Atmung mit einem starken Ansteigen der Körpertemperatur reagieren. Die erreichten Temperaturen schwanken zwischen 26,0 und 31,5° und bewegen sich im Durchschnitt um eine Mittelhöhe von 26,5—28,5°. In einer früheren Arbeit hatte ich gefunden, daß die normale Temperatur des Igels im Sommer zwischen 32,5 und 35,5° schwankte. Mangili[1]), Jenner[2]) und Barkow[3]) aber beobachteten bei Igeln Sommertem-

1) Mangili, Fünf Mitteilungen über den Winterschlaf. Pavia 1818.

2) Jenner, zitiert nach L. Merzbacher, Allgem. Physiol. d. Winterschlafs. Ergebn. d. Physiol. 1904, III. Jahrg., II. Abt.

3) H. C. L. Barkow, Der Winterschlaf nach seinen Erscheinungen im Tierreich 1846.

peraturen, die sich zwischen 25 und 35° C hielten. Aber wie dem auch sei — die Ergebnisse aller soeben erwähnten Versuchsreihen heben sich deutlich von Versuchen ab, die ich früher und auch im letzten Winter wieder anstellte und in denen ich die verschiedensten Blutdrüsenextrakte und proteinogenen Amine auf normale kälteruhende Igel einwirken ließ. Bei diesen stieg die Temperatur mit großer Regelmäßigkeit bis auf 34 und 35,5°, während bei den kälteruhenden Igeln, denen das Wärmezentrum zerstört oder der Sympathikus ergotoxingelähmt war oder bei denen endlich sowohl zentrale Wärmeregulation operativ und gleichzeitig auch der Sympathikus durch Ergotoxin ausgeschaltet war, immer nur eine gewisse Unvollkommenheit der normalen Erwärmung beobachtet werden konnte, indem hier die Temperatur im Mittel nur bis auf etwa 26,5—28,5° sich erhöhte, wenn man auf die Tiere Schilddrüsen- und Thymusextrakt oder Suprarenin. hydrochlor., Phenyläthylamin oder Oxyphenyläthylamin wirken ließ. Daß Pankreas-, Epiphysen- und Mammaextrakte in den diesjährigen Versuchen ebenso unwirksam waren, wie wir es bei normalen winterschlafenden Igeln fanden, war bei der Wiedergabe der einzelnen Versuche schon erwähnt, sei aber an dieser Stelle noch einmal betont.

Was bedeutet nun die unvollkommene Erwärmung der in ihrer Wärmeregulation operativ- oder ergotoxingelähmten kälteruhenden Igeln unter dem Einfluß von gewissen Blutdrüsenextrakten und proteinogenen Aminen? Zeigt sie, daß deren Angriffspunkt das Wärmezentrum oder der periphere Sympathikus ist? Ich glaube, daß das Gegenteil der Fall ist. Würde es sich um eine Beeinflussung des Wärmezentrums oder um eine solche des peripheren Sympathikus handeln, so hätte naturgemäß keinerlei Temperatursteigerung auftreten dürfen, denn ein Temperaturanstieg von etwa 7° bis zu etwa 30° ist doch ganz beträchtlich. Blutdrüsenhormone und proteinogene Amine wirken also trotz Ausschaltung des Wärmezentrums und trotz Lähmung des Sympathikus. Die Tatsache, daß die Erwärmung in gewisser Beziehung eingeschränkt ist, ist sehr leicht einer Erklärung zugängig. Es erscheint wahrscheinlich, daß, wie ich schon früher vermutete, die Inkrete und proteinogenen Amine nicht etwa die Erregung oder Erregbarkeit des Wärmezentrums, (»seinen Tonus«) und auch nicht die Funktion des peripheren sympathischen Nervensystems regulieren, sondern daß die Hormone nur an den peripheren Stätten des Verbrauchs die Oxydationsprozesse anregen oder vielleicht überhaupt erst möglich machen. Zum normalen Ablauf dieser peripheren Oxydationsprozesse ist, wie wir namentlich aus den Untersuchungen von

Isenschmid[1]) und Rießer[2]) wissen (beide geben in ihren Arbeiten ein genaues Verzeichnis der einschlägigen Literatur), ein gewisser zentraler Tonus nötig. Fehlt dieser, so verlaufen die peripheren Verbrennungsprozesse atypisch, obgleich die adäquaten Sekrete in genügender Menge vorhanden sind. Deshalb ist die Erwärmung nur eine unvollkommene. Daß die — allerdings nur bei den gehirnoperierten Tieren bestehende — herabgesetzte Motilität zu der Einschränkung der Temperatursteigerung mit beiträgt, ist möglich. Im wesentlichen ist es aber sicherlich die Ausschaltung des zentralen Tonus, welche die Temperatursteigerung winterschlafender, mit Schilddrüsenextrakt behandelter Igel nur zu einer verhältnismäßig unvollkommenen werden läßt. Das erhellt aus einem Ergotoxinversuch, in dem die Reinjektion des Giftes unterblieb und wo nach Abklingen der Ergotoxinwirkung die noch vorhandenen Schilddrüsenhormone die Rektaltemperatur des Tieres noch nachträglich und verhältnismäßig spät auf die so oft bei normalen Tieren beobachtete Höhe von 35° brachten. Ich lasse einen Überblick über diesen Versuch kurz folgen:

Ergotoxinversuch vom 18. II. 1920.
(Igel von 510 g Gewicht.)

Zeit	Rektaltemperatur in °	Atemzüge pro Minute	Bemerkungen
9h 40′ a. m.	7,0	9	Intravenöse Injektion von 15 mg Ergotoxin. phosphor.
9h 50′ a. m.	—	—	Subkutane Injektion von 1,0 ccm Schilddrüsenextrakt.
10h 35′ a. m.	15,0	16	—
11h 50′ a. m.	22,0	32	—
12h 20′ p. m.	26,0	38	—
12h 55′ p. m.	35,0	42	—
1h 25′ p. m.	34,5	32	—
1h 30′ p. m.	—	—	Enthirnung, künstliche Ventilation, Registrierung des Blutdrucks. Injektion von 0,05 mg Suprarenin. hydrochl.: Blutdrucksteigerung.

1) R. Isenschmid, Über den Einfluß des Nervensystems auf die Wärmeregulation und den Stoffwechsel. Med. Klinik 1914, Nr. 7.

2) O. Rießer, Über Tonus und Kreatingehalt der Muskeln in ihren Beziehungen zu Wärmeregulation und zentral-sympathischer Erregung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1916, Bd. 80.

So scheint aus den dargestellten Versuchen hervorzugehen, daß der Angriffspunkt der Blutdrüsenhormone und proteinogenen Amine ein peripherer ist. Die Rolle, welche die Inkrete bei der Wärmeregulation spielen, können wir uns also nicht mehr so vorstellen, daß sie eine Erregung oder Erregbarkeitssteigerung im Gebiete des sympathischen Nervensystems, dem nach H. H. Meyer[1]) auch die thermogenetischen Zentren angehören dürften, hervorrufen. Sie wirken rein fermentativ in den wärmebildenden Zellen. Hiermit soll nicht gesagt sein, daß nicht außerdem noch eine gewisse Wirkung der Blutdrüsenhormone auf nervöse Zentren möglich ist in dem Sinne, daß diese durch bestimmte Tonusänderungen der Muskulatur die Verbrennungsprozesse der Peripherie hemmen oder steigern können.

6. Zusammenfassung.

In einer vorhergehenden Arbeit war gezeigt worden, daß bei winterschlafenden Igeln, denen man Schilddrüsenextrakte und bestimmte andere Inkrete sowie gewisse proteinogene Amine injizierte, etwa 1—1$^1/_2$ Stunden nach der Injektion die Atemfrequenz stark zunahm und daß nach einiger Zeit (etwa nach 2$^1/_2$—3 Stunden) unter schnellem Ansteigen der Rektaltemperatur zur sommerlichen Höhe die Tiere erwachten und munter umherliefen. Die Extrakte und Amine waren auch wirksam, wenn man sie kälteruhenden Igel injizierte, deren Wärmezentrum durch Antipyrin in seiner Erregbarkeit herabgesetzt war. Schilddrüsenextrakt war aber nur ganz unvollkommen wirksam, wenn man es einem mit Chinin. hydr. vorbehandelten winterschlafenden Igel injizierte. Hieraus zog ich damals den Wahrscheinlichkeitsschluß, daß die Inkrete der einzelnen Organe einen peripheren zellulären Angriffspunkt haben. Der Beweis, daß dem wirklich so sei, schien aber noch nicht genügend gesichert, und deshalb wurde versucht, Inkrete und Amine auf solche kälteruhenden Igel wirken zu lassen, denen entweder operativ die zentralen wärmeregulierenden Zentren zerstört waren oder denen der Sympathikus durch Ergotoxin für Erregungen unzugänglich gemacht oder an denen endlich sowohl das Wärmezentrum ausgeschaltet und zugleich der Sympathikus ergotoxingelähmt war. Diese Untersuchungen ergaben:

1. Auch winterschlafende Igel mit operativ ausgeschalteter zentraler Wärmeregulation reagieren auf die Injektionen von gewissen Blutdrüsenextrakten, Suprarenin und bestimmten proteinogenen Aminen mit einer beträchtlichen Steigerung der Körpertemperatur.

1) H. H. Meyer, Theorie des Fiebers und seiner Behandlung. Verhdlgen d. deutsch. Kongresses f. inn. Med. Wiesbaden 1913.

2. Diese Steigerung der Körpertemperatur tritt auch bei kälteruhenden Igeln auf, denen durch Ergotoxin der Sympathikus gelähmt ist.

3. Diese Erhöhung der Rektaltemperatur ist in bedeutendem Maße endlich auch bei solchen winterschlafenden Igeln zu beobachten, denen sowohl operativ das Wärmezentrum zerstört und zugleich der Sympathikus ergotoxingelähmt ist.

4. Die Steigerung der Temperatur ist aber unter allen diesen Bedingungen nicht so groß wie bei Tieren mit erhaltener zentraler Wärmeregulation und wohlfunktionierendem Sympathikus. Eine Erklärung dieser Erscheinung haben wir bei der Analyse der Resultate zu geben versucht.



Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

87. Band 1. u. 2. Heft

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN WÜRZBURG, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN BADEN-BADEN, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN IN BADEN-BADEN.

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN BADEN-BADEN

87. Band 1. u. 2. Heft

(Mit 5 Kurven im Text)



LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1920

Ausgegeben am 16. Juli 1920

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen sechs einen Band bilden. Preis eines jeden Bandes M. 45.—.

Alleinige Inseraten-Annahme durch die Annoncen-Expedition von **Gelsdorf & Pusch, Berlin SW 48,** Wilhelmstraße 28.

Verantwortlicher Herausgeber: Professor Dr. O. Schmiedeberg, Baden-Baden.

